FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 N° 817

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PILLET (Jacques-Henri)

né le 29 juillet 1919 à Cherbourg (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 18 Décembre 1947

Traitement des Bronchites chroniques, des Scléroses et de l'Emphysème pulmonaires par les Aérosols Atropines, Hyposulfites, Pénicillines

---

Président: M. Léon BINET, *Professeur.*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1948

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1947 N° 817

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

PILLET (Jacques-Henri)

né le 29 juillet 1919 à Cherbourg (Manche)

Présentée et soutenue publiquement le 18 Décembre 1947

Traitement des Bronchites chroniques, des Scléroses et de l'Emphysème pulmonaires par les Aérosols Atropines, Hyposulfites, Pénicillines

Président: M. Léon BINET, *Professeur.*

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1948

DOYENS HONORAIRES

MM. BALTHAZARD, BAUDOUIN, ROUSSY

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUBERTIN, BALTHAZARD, BASSET, BAUDOUIN, BEZANÇON, BRINDEAU, CARNOT, CHEVASSU, CHIRAY, CLERC, A. COUVELAIRE, DELBET, HARTMANN, HEITZ-BOYER, JEANNIN, LAIGNEL-LAVASTINE, LAUBRY, LEMIERRE, LENORMANT, MARION, MULON, OMBREDANNE, ROUSSY, ROUVIÈRE, SANNIÉ, SÉBILEAU, SEZARY, TANON.

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut.

ASSESSEUR ..... Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	OLIVIER.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Assistance médico-sociale	N...
Bactériologie	CASTINEL.
Biologie médicale	VERNE.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Cliniques chirurgicales	BROCQ. CADENAT. MONDOR. QUENU.
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LEVEUF.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies des enfants	DEBRÉ (R.).
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET.
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY.
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE.
Cliniques médicales	BÉNARD (H.). LAROCHE. HARVIER. LIAN.
Clinique médicale propédeutique	P. VALLÉRY-RADOT.
Clinique de neuro-chirurgie	VINCENT (Cl.).
Cliniques obstétricales	LANTUEJOUL. LEVY-SOLAL. PORTES.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	SÉNÈQUE.
Clinique thérapeutique médicale	CHABROL.
Clinique de la Tuberculose	BERNARD (Et.).
Clinique urologique	FEY.
Embryologie	GIROUD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	
Histologie	CHAMPY.
Hydrologie thérapeutique et climatologique	BESANÇON.
Hygiène et clinique de la première enfance	CATHALA.

R.U.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

	MM.
Hygiène et médecine préventive	JOANNON.
Médecine du Travail	DUVOIR.
Médecine légale	PIÉDELIÈVRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT (E.).
Pathologie chirurgicale	PETIT-DUTAILLIS.
Pathologie exotique	LAVIER.
Pathologie expérimentale et comparée	LEMAIRE.
Pathologie médicale	MOREAU.
Pathologie et thérapeutique générales	DE GENNES.
Pharmacologie et matière médicale	HAZARD.
Physiologie	BINET Léon.
Problèmes alimentaires (chaire à titre personnel)	RICHET.
Puériculture	LELONG.
Radiologie médicale	DESGREZ Henri.
Stomatologie	DECHAUME.
Physique médicale	STROHL.
Technique chirurgicale	MOULONGUET.
Thérapeutique	

PROFESSEURS SANS CHAIRE

DESOILLE (*Médecine légale*), DOGNON (*Physique médicale*), GALLIARD (*Parasitologie*), HALPHEN (*O.R.L.*), JAYLE M. (*Chimie médicale*), Mlle J. LEVY (*Pharmacologie*).

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

	MM.
Anatomie	CORDIER. DELMAS.
Anatomie pathologique	N. ff. DEBEYRE. DELARUE. Mlle GAUTHIER. VILLARS.
Bactériologie	BONNET. PASQUELLE.
Biochimie médicale	ETTORI. SCHAPIRA.
Dermato-syphiligraphie	DEGOS.
Histologie	BULLIARD. COUJARD. DESCLAUX.
Hydrologie	DEBRAY.
Hygiène	BOYER. DEPARIS.
Médecine légale	
Neurologie	DE SEZE.
Obstétrique	DIGONNET. MAYER. SUREAU. VARANGOT.
Ophtalmologie	OFFRET.
Oto-rhino-laryngologie	AUBIN.
Parasitologie	BRUMPT (L. C.).
Pathologie chirurgicale	FEVRE. HUGIER. LEGER.

	MM.
Pathologie chirurgicale	Merle d'AUBIGNÉ PADOVANI. PATEL. ROUX. RUDLER. SICARD.
Pathologie expérimentale	MERKLEN.
Pathologie médicale	CACHERA. DECOURT. DREYFUS (Gilb.). FAUVERT. GARCIN. HAMBURGER. KOURILSKY. LAMY. LENÈGRE. MARCHAL. MAURIC. SOULIÉ.
Pédiatrie	LAPLANE. MARIE.
Pharmacologie	CHEYMOL.
Physiologie	BARGETON. PARROT.
Physique médicale	DJOURNO.
Psychiatrie	BARUK.
Thérapeutique	
Agr. ch. d'ens.	BROUET.
Urologie	COUVELAIRE R.

III. — PROFESSEURS HONORAIRES ET AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM. BASSET (*Pathologie chirurgicale*), BRINDEAU (*Obstétrique*), HUGUENIN (*Anatomie pathologique*), LE LORIER (*Obstétrique*) VAUDESCAL (*Obstétrique*).

IV. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

	MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE.
	BASSET.
	DE GAUDART.
	D'ALLAINES.
	FUNCK-BRENTANO.
	GATELLIER.
	MENEGAUX.
Clinique médicale	BARIETY.
	BOULIN.
	CHEVALLIER.

	MM.
Clinique médicale	COSTE.
	HAGUENAU.
	MOUQUIN.
	TURPIN.
Clinique obstétricale	ECAILLE.
	LACOMME.
Clinique ophtalmoogique	RENARD.
Clinique oto-rhinolaryngologique.	HALPHEN.

V. — CHARGÉS DE COURS

Radiologie ..... M. LEDOUX-LEBARD.

Secrétaire de la Faculté ..... M. J. MOREL

Secrétaire adjoint .....

Bibliothécaire en Chef .... Docteur A. HAHN

Bibliothécaires ..... Mlles DUMAITRE, GOICHON, LAURENT

MEIS ET AMICIS

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR LÉON BINET

Doyen de la Faculté de Médecine
Professeur de Physiologie
Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine
Grand-Officier de la Légion d'Honneur

Hommage respectueux et reconnaissant.

INTRODUCTION

Au sein des maladies chroniques de l'appareil respiratoire, bronchite chronique, sclérose et emphysème représentant trois modalités évolutives différentes de la structure tissulaire broncho-pulmonaire, répondant à un même processus d'irritation continue et dont les causes se retrouvent identiques.

Souvent, d'ailleurs, les syndromes radio-cliniques et les lésions anatomiques que ces affections réalisent s'intriquent de telle façon qu'un terme commun peut suffire à désigner les malades qu'elles atteignent: infirmes respiratoires.

Infirmes respiratoires, certes; trop fréquemment, aussi, blessés moraux, et c'est cet aspect social d'une telle infirmité qui nous retiendra tout d'abord.

Il n'est peut-être pas, en effet, de maladies qui fassent davantage du médecin l'arbitre d'une destinée; c'est que, si le pronostic vital n'est pas, immédiatement, en jeu et avant même que la déchéance cardiaque, plus ou moins lointaine mais quasi fatale, vienne compléter l'évolution, la vie familiale, la vie sociale du malade se ressentent, tôt ou tard, du handicap fonctionnel que lui vaut son infirmité. Quelle que soit la patience de l'entourage immédiat, celui-ci finit

par se lasser, d'autant que les malades, attentifs au moindre signe d'amélioration mais aussi de défaillance, mesurent avec précision le volume de leurs crachats — et ils expectorent comme ils toussent, c'est-à-dire souvent — et analysent, avec angoisse, les progrès de l'oppression respiratoire — et ils étouffent, effectivement, quand la sclérose ou l'emphysème apporte une note dyspnéique dominante. Que dire lorsque, le mal progressant, ils doivent interrompre la pratique de leur métier, surtout si leurs moyens d'existence s'en trouvent, du coup, supprimés. Si, parfois, certains d'entre eux peuvent s'accommoder, pécuniairement, d'une inactivité forcée qui leur permettra de se mieux traiter, combien de malheureux, vieillis prématurément, suffoquant et toussant, sont livrés à la solitude par une famille négligente et ulcérée, et traînent une existence d'inutiles, conscients de leur infériorité, l'exagérant au besoin, prêts à se confier à qui veut les entendre et cherchant, en vain, la panacée qui les rendra à une vie normale.

Aussi bien et quelque décevant que puisse être, parfois, le traitement de tels sujets, il convient de ne négliger aucune possibilité d'améliorer leur état, d'en ralentir la progression fâcheuse, quand il en est temps encore, et, au moins, de leur rendre leur mal plus supportable. Il n'est pas trop de tout tenter pour y réussir et chaque thérapeutique nouvelle représente une chance de parvenir à ce résultat, en s'intégrant à la multitude des thérapeutiques déjà éprouvées. C'est dans cet esprit d'apporter notre modeste contribution à l'œuvre commune que nous exposons, ici,

les résultats obtenus grâce aux Aérosols atropinés, hyposulfités, pénicillinés. Nous avons, préalablement, repris, dans une vue d'ensemble, les éléments architecturaux et histophysiologiques de l'appareil respiratoire et, à propos de chacune des affections envisagées, les notions fondamentales qui la caractérisent. Nous avons, par ailleurs, insisté, plus particulièrement, sur le rôle, dans le traitement de ces affections, des produits soufrés, surtout de l'hyposulfite; nous avons, enfin, exposé les éléments techniques des Aérosols individuels et collectifs tels qu'ils ont servi à traiter les malades dont nous rapportons les observations, dans le Service de M. le Professeur L. Binet qui voudra bien nous permettre de lui exprimer notre gratitude pour la confiance dont il nous a honoré, en rendant possible cette étude. Nos remerciements vont aussi à M. le Docteur H. Bour, auprès de qui nous avons toujours trouvé l'accueil le plus compréhensif et le plus amical.

ARCHITECTURE ET HYSTOPHYSIOLOGIE BRONCHO-PULMONAIRES

Arbre bronchique — Acini

Les bronches, canalisation d'air, sont aussi des organes doués de propriétés sécrétoires, grâce à leur muqueuse, et de propriétés vaso-motrices, grâce à leur musculature. C'est sous ce triple aspect que nous les envisagerons.

On sait que la bronche souche, tronc de l'arbre bronchique, se ramifie en bronches lobaires, celles-ci émettant, à leur tour, par division monopodique, les grosses bronches de distribution, à direction ventrale ou dorsale. Les grosses bronches se divisent, ensuite, par dichotomies successives, en rameaux de calibre décroissant: bronches moyennes, petites bronches et, enfin, bronchioles, ces dernières constituant autant de pédicules lobulaires. Chaque bronchiole, après un court trajet (bronchiole sus-lobulaire) prend le nom, en pénétrant dans le lobule, de bronchiole intra-lobulaire qui, après avoir émis de 1 à 5 collatérales, se ramifie dichotomiquement 6 ou 7 fois de suite, pour constituer une trentaine de bronchioles dites terminales (Charcot) ou acineuses (Granchet). Les collatérales se comportent de la même façon.

A chaque bronchiole terminale succède une partie élargie (vestibule, de CHARCOT), dans laquelle débouchent une dizaine de canaux alvéolaires, eux-mêmes ramifiés à six ou sept reprises. Ceux-ci, — comme, d'ailleurs, mais à un plus faible degré, les bronchioles terminales et intralobulaires et les vestibules —, présentent des dilatations, grossièrement ampullaires et déformées par des interpressions réciproques, qui constituent les alvéoles pulmonaires (de 100 à 300 μ de diamètre). C'est cet ensemble des canaux alvéolaires et des alvéoles qui forme l'acinus pulmonaire (2 mm. de diamètre).

Les acini, dont l'aspect d'ensemble rappelle celui d'un chou-fleur, s'opposant à l'arborisation grêle des bronchioles, sont étroitement appliqués les uns contre les autres, uniquement séparés par les cloisons interalvéolaires, minces travées conjonctivo-élastiques qui entourent les alvéoles et forment une trame continue.

L'importance du champ d'échanges, ainsi réalisé par cette structure terminale polydiverticulaire, trouve son expression dans la mesure de la surface respiratoire qui a donné des chiffres variant de 90 m^2 à 110 m^2 suivant les auteurs.

Cependant, tout l'air inspiré au cours d'une respiration normale (air courant) et dont le volume est de l'ordre de 500 cm^3 n'est pas au contact avec cette zone d'utilisation, une partie restant, nécessairement, à l'intérieur des conduits bronchiques, dans ce qu'il est convenu d'appeler l'espace nuisible. Mais, ainsi que le fait observer L. DAUTREBANDE, une partie

importante de ces canaux — bronchioles intralobulaires, bronchioles terminales, vestibules — comporte des alvéoles qui, ordinairement peu fonctionnels, peuvent, dans certaines conditions, représenter un élément d'augmentation de la surface respiratoire. Ces conditions se trouvent réalisées par certains agents chimiques qui, tout en dilatant l'ensemble de ces arborisations bronchiques et en accroissant, de ce fait, l'espace nuisible, étendent, par ailleurs, le champ respiratoire, de telle façon que le rapport du volume d'air effectivement utilisé au volume d'air respiré (coefficient d'utilisation) devient supérieur à ce qu'il était précédemment.

Les conduits bronchiques doivent leurs propriétés sécrétoires à deux espèces de cellules de comportement différent: les cellules caliciformes de l'épithélium et les cellules des glandes muqueuses et séro-muqueuses, situées sous la couche musculaire, dans la gaine fibro-élastique.

Dispersées au milieu des cellules à cils vibratiles qui assurent au produit de sécrétion une progression lente et continue, les cellules caliciformes, d'aspect triangulaire, ont leur base, superficielle, occupée par une grosse boule de mucus. Ce mucus, riche en soufre, est très épais et très adhérent et, de ce fait, apte à fixer les poussières et les bactéries. Sa production, ainsi que le nombre des cellules caliciformes, augmente à l'occasion de toutes les irritations bronchiques. Ainsi que l'a montré Florey, la production de ce mucus et l'exagération éventuelle de celle-ci dépendent d'une excitation locale et ne se produisent

pas par voie réflexe. Lorsque le mucus épais devient très abondant, son élimination ne peut être assurée par le mouvement ciliaire; le mécanisme de la toux intervient alors.

Les glandes muqueuses et séro-muqueuses affectent l'aspect tubuleux, simple ou ramifié, ou l'aspect acineux composé. Les glandes tubuleuses sont, exclusivement, formées de cellules séreuses ou du type séreux (aquipares); les glandes acineuses composées sont mixtes, les cellules séreuses enveloppant les cellules muqueuses. Les unes et les autres déversent leurs produits de sécrétion par l'intermédiaire d'un canal excréteur, long et sinueux, et qui s'ouvre, par un orifice rétréci, au fond d'un entonnoir épithélial.

Ces glandes fournissent un liquide fluide dont l'élément muqueux s'apparente au mucus des cellules caliciformes et dont la partie séreuse représente un élément important de la transpiration pulmonaire. Leur sécrétion est commandée par voie réflexe: ils répondent, en effet, par un hyperfonctionnement, à toute excitation d'un bout périphérique du pneumogastrique et les parasympathicolytiques produisent l'effet contraire.

L'élément musculaire qui constitue la musculeuse bronchique est caractéristique de toutes les bronches et son importance croît en raison inverse du calibre de celles-ci, ce qui a permis sous ce rapport de comparer les bronches et les artères. Et comme dans les artères, il s'agit, en réalité, d'une couche myoélastique mais, contrairement à ce qui s'observe dans les vaisseaux et l'intestin, elle ne forme pas une gaine continue.

Cette musculeuse, parfois assimilée par certains auteurs à une muscularis-mucosæ et annexée à la muqueuse; considérée, par d'autres, comme faisant partie, avec la gaine fibro-élastique, de la tunique externe de la bronche est, en effet, constituée par des faisceaux de fibres musculaires lisses, à direction circulaire, séparés par des intervalles conjonctifs très richement vascularisés et reliés par des faisceaux anastomotiques. Ce feutrage musculaire, entremêlé d'abondantes fibres élastiques qui s'étendent du réseau du chorion à celui de la gaine bronchique, dessine ainsi une membrane ajourée « à crévés transversaux ». (Selon GUYESSE-*PÉLISSIER*, la musculeuse serait en continuité avec le muscle trachéal; cependant sa situation est différente et ses fibres ne s'attachent jamais sur les pièces cartilagineuses mais s'insèrent sur la couche élastique profonde du chorion).

Renforcée à la limite du vestibule, la couche musculaire constitue le muscle de REISSESSEN et se poursuit autour des canaux alvéolaires. C'est elle qui modifie le calibre des voies respiratoires et règle, ainsi, la ventilation; sa motricité est soumise à l'influence du pneumogastrique et du sympathique, l'excitation du premier (bout périphérique) déterminant une vasoconstriction, alors que l'effet contraire s'observe par l'excitation du second, inhibiteur du tonus. La contracture s'observe dans l'asthme et dans les maladies asthmatiques et le Professeur L. BINET a montré l'intervention réflexe de ce phénomène, au cours de l'embolie pulmonaire.

Alvéoles pulmonaires — Parois alvéolaires

Le phénomène de l'hématose qui se produit au travers de la paroi des alvéoles pulmonaires a paru constituer, pendant longtemps, le seul intérêt physiologique de cette portion capitale de l'appareil respiratoire; les recherches biologiques ont montré la minceur extraordinaire des cellules du revêtement; nous avons vu, plus haut, quelle surface considérable il offrait aux échanges entre l'air extérieur et les capillaires sanguins qui le tapissent en un réseau à mailles serrées. On sait aussi que le calibre de ces capillaires (6 à 8 μ) est susceptible de variations: variations passives, au cours des mouvements respiratoires (comprimés pendant l'inspiration, ils se dilatent pendant l'expiration); variations actives, liées aux changements de tonus de la paroi (Wearn). La circulation peut ainsi s'arrêter dans certains capillaires pulmonaires, puis reprendre; d'ailleurs, il existe des zones où la circulation est très réduite: ce sont des zones de repos fonctionnel qui peuvent entrer en action dans certaines conditions dont nous avons fourni un exemple, précédemment.

Mais la nature et, même, la structure du revêtement alvéolaire sont, encore actuellement, des questions extrêmement controversées. La théorie classique, établie par Eberth, Elenz, Schmidt, le considère comme épithélial et continu mais Policard (1926) et de nombreux auteurs ont soutenu sa nature mésenchymateuse et sa structure discontinue, reprenant, ainsi, la très vieille opinion de Villemin.

Quoiqu'il en soit de ces discussions philogéniques, de nombreux travaux ont montré, à côté des grandes plaques anucléées, les intéressantes propriétés des petites cellules nucléées de la paroi alvéolaire, localisées aux fossettes intercapillaires.

Ces cellules, polygonales, de 12 à 15 μ de diamètres, épaisses de 5 μ, groupées en amas ou isolées, présentent un protoplasme granuleux. Leur chondriome très abondant (Granel) se justifie par des propriétés élaboratrices: elles forment, en effet, des enclaves lipidiques — cholestérine (Fauré-Frémiet) ou phosphatides (Wenslaw)— donnant la réaction de Feulgen-Verne. E. Fauré-Frémiet et E. Dragoiu ont, en outre, caractérisé, au niveau de ces lipoïdes, la présence d'un composé soufré dont l'existence a été vérifiée par Canizza sur le poumon humain fœtal et dont les variations, avec le régime soufré, ont été étudiées par J. Lecloux.

Ces cellules sont également capables de digérer, après phagocytose, l'huile d'olive injectée dans la trachée, ainsi que l'a montré Guyesse-Pélissier, reprenant les travaux de Gilbert et Jomier.

Utilisant, cette fois, des injections d'huile d'olive dans les veines, Busquet et Ch. Vischniac, puis H. Roger, L. Binet et J. Verne mettent en évidence des propriétés identiques, les cellules pulmonaires, une fois chargées d'huile (lipopexie), pouvant se libérer et migrer jusque dans l'épaisseur du parenchyme pulmonaire; ils montrent également que les cellules endothéliales des capillaires pulmonaires sont susceptibles de digérer les gouttelettes graisseuses

(lipodiérèse), à condition de conserver l'intégrité du revêtement alvéolaire et d'oxygéner largement le poumon, ce qui paraît en faveur d'une fonction enzymatique de contact de la cellule granuleuse.

On retrouve ce pouvoir fermentaire, se manifestant à l'encontre de la fibrine, au cours de l'évolution de la pneumonie.

Les actions phagocytaires et pexiques, de même que la faculté migatrice sont, au reste, rendues apparentes par la fixation des fines particules charbonneuses, amenées par l'air inspiré, ainsi qu'il résulte des observations de POLICARD ; elles ont, en outre, été confirmées par les travaux de CARLETON sur « la cellule à poussières » qu'il identifie à la cellule granuleuse et par les expériences de J. DELARUE et R. HUGUENIN qui, utilisant le carmin en injections intra-trachéales, montrent le passage et la progression des cellules, chargées du colorant, dans la trame conjonctive du poumon ; également par JOUSSET, à propos des cellules dites lésionnelles, trouvées à l'autopsie de sujets atteints de certaines cardiopathies.

Toutes ces propriétés pexiques, phagocytaires, sécrétoires, fermentaires, migatrices, ont été retrouvées par MM. Ch. CHAMPY et L. BINET dans les cultures de tissu pulmonaire *in vitro;* JAULMES détaille, d'ailleurs, ces aspects de la question dans la thèse qu'il lui consacre.

Sans doute, enfin, est-ce à ces propriétés sécrétoires de la cellule nucléée qu'il faut attribuer la mince couche liquidienne qui tapisse la paroi alvéolaire d'un film continu, se raccordant avec le film bronchique,

et dont AMEUILLE a pu dire qu'il était « une nécessité physiologique ». A. MAYER, étudiant l'action des gaz de combat, utilisés au cours de la guerre de 1914-1918, a montré que l'effet irritatif qu'ils produisent se manifeste, au premier chef, par un épaississement de cette pellicule, cet épaississement ayant pour curieux résultat de gêner l'hématose, en ralentissant le passage de l'oxygène alvéolaire dans les capillaires, d'où asphyxie, sans, pour autant, empêcher la diffusion du gaz carbonique en sens inverse. Enfin, AMEUILLE a, récemment, attiré l'attention sur les troubles de la ventilation pulmonaire qui pouvaient résulter d'une dysharmonie entre la sécrétion alvéolaire et la sécrétion bronchique.

Il apparaît donc que les cellules granuleuses du revêtement alvéolaire participent, de façon active, au fnctionnement respiratoire et conditionnent, par leur comportement, l'évolution des processus pathologiques aigus ou chroniques.

Stroma du poumon

Le stroma du poumon est constitué par les formations conjonctives annexées aux bronches et aux vaisseaux, d'une part, à la plèvre, d'autre part, et par les cloisons interalvéolaires dont le tissu conjonctif présente bien des particularités, comme nous le verrons.

Distribution du tissu conjonctif dans le poumon

Les formations conjonctives péri broncho-vasculaires sont d'autant plus étendues et puissantes que

le calibre des organes qu'elles entourent est plus grand. C'est pourquoi on peut distinguer, dans un lobe pulmonaire, une région à conjonctif très abondant, fibreuse qui englobe les premières ramifications broncho-vasculaires: c'est le « noyau central » de Félix. Dans cette région, se trouvent, en dehors des bronches et des vaisseaux sanguins et lymphatiques qui accompagnent celles-ci, des ganglions lymphatiques, des nerfs et, en outre, quelques cavités respiratoires et quelques lobules pulmonaires mais rudimentaires et comme écrasés par le conjonctif ambiant. Au fur et à mesure que les ramifications broncho-vasculaires se multiplient et s'écartent les unes des autres, la gaine conjonctive diminue d'épaisseur; chacun des faisceaux broncho-vasculaires se trouve bientôt isolé et chemine entre les cavités pneumatiques dont le nombre s'accroît progressivement. Cette région que Félix appelle le « manteau des lobes » est donc formée par des lobules pulmonaires entre lesquels se trouvent des cloisons conjonctives interlobulaires qui contiennent les faisceaux broncho-vasculaires. Dans la partie toute périphérique de ce manteau, ces cloisons sont réduites à l'accollement des parois conjonctivo-élastiques périlobulaires, très minces chez l'adulte et presque uniquement constituées par l'adventice des veines pulmonaires. Enfin, le manteau est séparé de la plèvre qui le recouvre par un chorion sous-pleural.

Les faisceaux broncho-vasculaires pénètrent dans les lobules et, dans les deux tiers de la hauteur de ceux-ci (étage du tronc, étage de la ramure), la bron-

chiole et l'artériole pulmonaires sont entourées d'un stroma conjonctif de plus en plus ténu. Entre ces faisceaux se trouvent des acini qui, plus bas, constituent, à eux seuls, tout l'étage inférieur du lobule (panache terminal). Dans ces acini, il existe deux variétés de tissu conjonctif, celui des canaux alvéolaires, très réduit, et celui, très particulier, nous l'avons dit, des cloisons alvéolaires.

Système de tension des lobes

Depuis le hile du poumon, où les lobes sont fusionnés, jusqu'à la plèvre viscérale, les travées conjonctives interlobulaires s'étendent, en rayonnant et en s'amenuisant, vers la périphérie où elles se confondent avec le chorion sous-pleural, sous une incidence variable. Ces travées jouent un rôle extrêmement important dans la mécanique respiratoire. En effet, le jeu de la respiration est dû, en dernier ressort, à l'expansion de la cage thoracique conditionnant la pénétration de l'air dans les conduits bronchiques et les alvéoles pulmonaires. Dans ce mouvement, la plèvre viscérale s'éloignant, en se dilatant, du hile, insertion à peu près fixe du poumon et de ses lobes, exerce des tractions sur les cloisons interlobulaires qui vont s'étendre suivant des directions divergentes et s'écarter d'autant plus qu'elles sont plus périphériques, le noyau central devant à sa structure fibreuse de ne se modifier que peu. Cette extension et la rétraction expiratoire qui lui succède sont possibles grâce à la grande richesse du stroma pulmonaire en fibres élastiques qui forment un réseau

continu jusque dans l'intérieur du lobule mais dont l'orientation varie, suivant les régions.

Sous l'épithélium pleural et sa vitrée existe un réseau élastique, à direction tangentielle, divisé, d'ailleurs, en deux plans par un conjonctif lâche. Ce réseau pleural superficiel permet l'extension de la plèvre suivant sa surface. Séparé de ce dernier par une nouvelle couche conjonctive lâche, se trouve un second réseau élastique qui fait partie, en réalité, des parois lobulaires sous-pleurales et qui n'est autre que le chorion sous-pleural. Ce réseau, à disposition également tangentielle, s'étale dans l'inspiration, en accroissant la surface de base des lobules pulmonaires les plus superficiels, et se rétracte dans l'expiration.

Tous les autres éléments du système élastique ont une direction radiée. Ils sont annexés aux bronches et aux vaisseaux et entrent, par conséquent, dans la constitution des cloisons inter-lobulaires. Minces à la périphérie, comme nous l'avons vu, ces cloisons s'épaississent d'autant plus que les lobules sont plus proches du hile; de dehors en dedans, on distingue: le réseau élastique périlobulaire, annexé au réseau veineux pulmonaire, puis la zone conjonctive péri-broncho-vasculaire, autour des bronches, des artères et des gros troncs veineux. Cette zone est beaucoup plus étendue et le système élastique y est relativement moins important que dans la gaine des veines pulmonaires. Il est constitué, autour de la bronche, par la couche élastique du chorion bronchique, appliquée contre la musculeuse, et par le réseau élastique de la gaine fibro-élastique. Ces deux réseaux ont leurs

mailles allongées suivant l'axe de la bronche, c'est-à-dire suivant les directions de la traction qu'elles subissent (les bronches, en effet, s'allongent, pendant l'inspiration). Au niveau de l'artère, le système élastique est, également, très développé, représenté dans l'endartère, dans la média, plus élastique que musculeuse, et dans l'adventice où les fibres élastiques sont très développées. La direction générale de ce système périartériel est, aussi, longitudinale.

Mais, alors qu'autour des veines périlobulaires, le conjonctif est presque entièrement formé de tissu élastique, autour des bronches et des artères existe une atmosphère fibreuse plus importante. L'adventice des bronches se continue avec la périadventice des artères et des troncs veineux; les faisceaux collagènes y sont, surtout, longitudinaux, certains d'entre eux étant, cependant, obliques ou circulaires; les formations élastiques, entre les réseaux longitudinaux, perdent une orientation nette et semblent unir les différents éléments de cette zone conjonctive. Cette atmosphère fibreuse devient de plus en plus étendue vers le noyau central: elle est renforcée par des nodules cartilagineux de plus en plus abondants. C'est donc, finalement, sur ces formations fibreuses et cartilagineuses que viennent s'épuiser les forces de traction qui se transmettent de la plèvre, par l'adventice élastique des veines périlobulaires, aux faisceaux broncho-vasculaires qui forment la majeure partie des cloisons interlobulaires et du noyau central.

Tissu conjonctif des lobules pulmonaires

Les axes broncho-vasculaires, ayant abandonné les artères bronchiques et les veines pulmonaires, se prolongent à l'intérieur des lobules, dans l'étage du tronc, et se ramifient dans l'étage de la ramure pour s'épanouir, enfin, dans la paroi des canaux alvéolaires.

Le tissu conjonctif est de plus en plus réduit au fur et à mesure qu'on se dirige vers la base du lobule. Par contre, le tissu musculaire prend une importance de plus en plus considérable jusqu'au sommet des acini pulmonaires, pour s'éparpiller, enfin, en constituant les plexus myofibrillaires du canal alvéolaire. Quant au réseau élastique, il se comporte différemment suivant les segments: en haut du lobule, il s'amenuise dans les ramifications terminales; il redevient prépondérant dans les acini, non pas tant par augmentation quantitative absolue que par suite de la réduction extrême du collagène et du muscle. Ce réseau se continue le long du canal alvéolaire par le réseau, à fibres fortes, des fibres communes et des fibres d'orifice qui se prolonge, dans la paroi des alvéoles, par le réseau grêle, continu dans tout le lobule, des fibres du sac. De plus, la paroi interalvéolaire, en dehors de sa substance fondamentale, probablement élastique, possède une charpente de fibres précollagènes anastomosées, extrêmement développées et divisées, parfois, en un système péricapillaire et en un système alvéolaire, celui-ci d'orientation plus nette. C'est en cela que gît l'originalité que nous avions seulement indiquée préalablement. Finale-

ment, le système fibrillaire intra-lobulaire vient s'insérer à la périphérie sur le système élastique périlobulaire; celui-ci se prolonge d'ailleurs, quelque peu, à l'intérieur du lobule, autour des racines veineuses qui ébauchent un cloisonnement partiel et dont, peut-être, les fibres élastiques sont en continuité avec le réseau à fortes fibres des canaux alvéolaires.

Ainsi le système de tension du lobe tourne, en quelque sorte, autour du lobule, pour s'insérer sur le faisceau broncho-vasculaire sus-lobulaire. Mais on peut, aussi, distinguer un système de tension intra-lobulaire, constitué par les fibres élastiques grêles des parois alvéolaires et par le réseau plus fourni des canaux alvéolaires, des bronches intralobulaires et des principales ramifications artérielles; système qui doit contribuer, dans une certaine mesure, à transmettre, aux cavités aériennes, la traction effectuée, sur le feuillet viscéral de la plèvre, par l'aspiration thoracique.

BRONCHITES CHRONIQUES

Le cadre nosologique des bronchites chroniques groupe des affections disparates dont le démembrement a singulièrement progressé depuis quelques années. Rist, Ameuille, Lemoine, divers auteurs américains et, tout récemment, J. Lenègre et P.-Y. Paley se sont attachés à montrer que le syndrome clinique, commun à toutes ces affections et qui sert à les définir, ne traduit, souvent, que la participation des bronches à des lésions beaucoup plus étendues de l'appareil respiratoire et, dans les limites mêmes de la lésion proprement bronchique, répond, parfois, à tout autre chose qu'une bronchite catarrhale banale, indéfiniment prolongée. Les confrontations radio-cliniques ont permis, en effet, de reconnaître, bien souvent, une participation pulmonaire et la pratique systématique de la bronchoscopie a pu révéler des lésions particulières, bronchiques ou laryngées qui, autrement, fussent passées inaperçues.

Il existe, cependant, nous l'avons dit, un syndrôme clinique commun et c'est celui qui permet, en première approximation, de poser le diagnostic. Les malades sont, avant tout, de perpétuels tousseurs et cracheurs et c'est, habituellement, la raison pour laquelle

ils consultent. Leur toux, plus fréquente au réveil, est exacerbée par toutes les causes d'irritation: fumées, poussières, et par les changements de la température extérieure. L'expectoration, séro-muco-purulente, est d'abondance variable, s'exagérant dans les mêmes conditions que la toux. La dyspnée nulle, s'il s'agit d'une bronchite pure — cas bien rarement réalisé — est, habituellement, symptomatique d'une participation pulmonaire (surtout sclérose et emphysème), parfois d'un état permanent de constriction spasmodique ou œdémateux des bronches. Il peut, d'autre part, exister un certain degré de gêne respiratoire imputable à l'encombrement broncho-alvéolaire. Contrastant avec ces manifestations fonctionnelles et la constatation, à l'examen physique, de râles bronchiques (souvent compliqués des signes de l'emphysème, la sclérose faisant, plus habituellement, sa preuve, radiologiquement), on observe une conservation relative de l'état général et l'absence de fièvre, à moins d'un épisode aigu intercurrent. Cependant, les malades sont assez amaigris et affaiblis, par suite de l'insomnie, s'ils toussent fréquemment la nuit.

Parallèlement au syndrome clinique dont il reste à déterminer ce qu'il représente réellement, la participation des tissus bronchiques comporte toujours un double élément: l'élément irritatif que traduisent la toux et l'expectoration; l'élément dégénératif qui se manifeste par l'atteinte anatomique de tout ou partie de la paroi et son remplacement par un tissu scléreux de cicatrice. Et, à cet égard, la bronchoscopie, si elle nous a donné des précisions importantes sur les élé-

ments propres à chaque étiologie, a, par ailleurs, confirmé généralement, sur le vif — dans les limites de ses possibilités d'utilisation — les modifications de la structure bronchique que l'anatomo-pathologie avait mis en évidence sur le cadavre.

Outre certaines lésions d'aspect particulier et sur lesquelles nous aurons à revenir, on retrouve, le plus habituellement et souvent seuls, des aspects histo-pathologiques qui répondent à la notion de bronchite chronique catarrhale. La tuméfaction de la muqueuse qui se traduit à la bronchoscopie par l'effacement des reliefs cartilagineux, son hyperhémie qui détermine une coloration allant du rose au rouge vif, se retrouvent à l'étude des coupes montrant la vaso-dilatation et l'œdème manifestes, au niveau de toutes les tuniques et, particulièrement, du chorion sous-muqueux. L'épithélium est desquamé par places; là où il persiste, les cellules cylindriques sont, partiellement, remplacées par des cellules plus aplaties; les glandes muqueuses sont distendues, le mucus formant un enduit très visqueux, d'épaisseur irrégulière, ou plus fluide et bulleux. Plus profondément, les fibres musculaires sont raréfiées, les différentes couches tissulaires envahies par un tissu conjonctivo-vasculaire proliférant; le tissu élastique est en grande partie remplacé par un tissu de sclérose; les cartilages s'atrophient, présentant parfois la dégénérescence calcaire; l'atmosphère péribronchique, enfin, est scléreuse, dans son ensemble, la bronche se transformant ainsi, progressivement, en un tube rigide. Toutes les modalités évolutives peuvent, d'ailleurs, s'observer, depuis la

congestion simple de la muqueuse jusqu'à la destruction complète de la tunique fibro-élastique, préparant les voies d'une dilatation ultérieure.

Ces modifications peuvent intéresser la totalité de l'arbre bronchique, bronchioles comprises, ou n'atteindre qu'une région limitée d'une grosse bronche, ainsi que l'ont montré Rist, Ameuille et Lemoine, rapportant sept cas de bronchites dites segmentaires qu'ils interpréteraient, volontiers, comme une manifestation allergique et à propos desquelles, ils attirent l'attention sur l'obstacle mécanique à la circulation de l'air que peut réaliser l'œdème des parois bronchiques, par le rétrécissement de la lumière qu'il détermine.

Certaines bronchites chroniques reconnaissent une étiologie tuberculeuse; il serait, d'ailleurs, plus exact de dire qu'il s'agit, très souvent, de la participation bronchique à une tuberculose pulmonaire. Dans la forme dite « Tuberculose bronchique chronique » (Bard), les lésions bronchiques sont, généralement, du type inflammatoire banal; plus rarement, on constate la présence d'un nodule caséeux pulmonaire juxta-bronchique, envahissant la bronche de dehors en dedans; exceptionnellement (Letulle), il faut admettre une embolie bronchique septique atteignant directement l'épithélium. Mais les lésions importantes siègent au niveau du parenchyme pulmonaire où elles affectent le type soit d'une sclérose mutilante, détruisant progressivement les tubes bronchiques voisins, soit d'une sclérose interstitielle dont l'agent causal retentit par ailleurs sur la trophicité bronchique.

Dans la forme bronchique de la phtisie pulmonaire (tuberculose pseudo-grippale curable de Marfan), forme de début à rapprocher des poussées évolutives initiales et des foyers pneumoniques curables, seule la clinique permet, là encore, de parler, uniquement, de bronchite chronique; la radio révèle, en général aisément, la lésion pulmonaire. Par ailleurs, les travaux d'auteurs américains, tels que Barnwell, Hawkins, Bigher, Warren, ont montré que la bronchoscopie révélait, dans certains cas, de bronchites chroniques, évoluant chez des tuberculeux, la présence de lésions spéciales, dans 10 à 15 % des cas — soit ulcérations discrètes, à fond violacé ou rouge, soit ulcérations à fond particulier, soit encore mais plus rarement, granulome tuberculeux ou ulcéro-sténose — avec, en outre, une fréquence importante des lésions trachéales et laryngées du même type, associées. Enfin, dans quelques rares cas, contrôlés par l'examen bronchoscopique, Ameuille et Lemoine ont montré qu'il pouvait exister une tuberculose bronchique autonome, limitée à un segment d'une bronche lobaire et curable par traitement local (cautérisations au nitrate d'argent).

La syphilis, si elle réalise plus volontiers des lésions bronchectasiques, peut, cependant, quelquefois, se traduire cliniquement par un syndrome de bronchite chronique qui répond:

soit à une catarrhe de l'arbre bronchique, contemporain de l'éruption cutanéo-muqueuse,

soit à la participation bronchique, au cours d'une syphilis tertiaire ou chez des syphilitiques ancienne-

ment traités. Pour Bezançon, il s'agirait, habituellement, dans les deux cas, d'une bronchite banale, chez un syphilitique, et en rapport avec une insuffisance cardiaque ou rénale mais Benda, dans un travail inspiré par Sergent, montre la part importante de la sclérose parenchymateuse anatomique et radiologique, concomitante.

Il n'est pas jusqu'aux mycoses qui ne puissent être rendues responsables du syndrome de bronchite chronique (Castellani) mais, comme l'ont montré Dieulafoy, Chantemesse, Widal, Renon, la participation pulmonaire est habituelle.

Ces diverses étiologies ne doivent pas, pour autant, nous faire oublier les bronchites descendantes, ayant un point de départ dans une rhino-pharyngite chronique, à poussées subaiguës, dont Florand, François, Flurin ont bien étudié les conditions de propagation lymphoïde et à propos desquelles ils ont insisté sur le rôle, dans l'infection initiale, des obstructions nasales.

Enfin, les bronchites chroniques, évoluant au cours des maladies du cœur et des reins peuvent, indépendamment d'une étiologie infectieuse surajoutée, reconnaître pour cause la lésion cardiaque ou rénale primitive. Elles ne représentent d'ailleurs, habituellement, que la première manifestation des phénomènes de stase pulmonaire, au sein desquels elles sont noyées ultérieurement (Bezançon et Jong), mais l'irritation, ainsi réalisée, aboutit, tôt ou tard, à la constitution de troubles trophiques se surajoutant à l'hypersécrétion fonctionnelle initiale.

Il apparaît donc que la thérapeutique des bronchites chroniques doit, avant tout, s'adresser à la lésion étiologique, souvent extra-bronchique — si nous exceptons les cas où un traitement local peut suffire. Mais, ainsi que nous le disions précédemment, les troubles fonctionnels, engendrés par la participation bronchique et suffisants, à eux seuls, pour amener le malade à consulter, sont justiciables d'un traitement visant à rendre aux tissus bronchiques leur intégrité fonctionnelle et anatomique, dans la mesure où les lésions ne sont pas définitives et irréductibles. Mais là, la thérapeutique étiologique elle-même serait vouée à l'échec.

SCLÉROSE PULMONAIRE — EMPHYSÈME

Que l'on envisage la sclérose pulmonaire sous l'angle pathogénique comme « l'aboutissant de toute inflammation chronique d'une partie quelconque du parenchyme pulmonaire, comprise entre le hile et la plèvre » (LETULLE) ou qu'on la définisse comme « une organisation conjonctivo-élastique étendue et diffuse, intéressant une grande partie du parenchyme pulmonaire » (HARVIER) — ce qui exclut certaines scléroses denses et isolées — le malade atteint de cette dystrophie des tissus pulmonaires est, au premier chef, « un essoufflé », et un essoufflé chronique.

Et, de fait, quelle que soit, par ailleurs, l'étendue de la lésion et réserve faite de certains cas particuliers, la dyspnée représente, en effet, le plus important des symptômes fonctionnels. Se manifestant tout d'abord à l'occasion d'efforts de plus en plus minimes, elle devient, progressivement, permanente et finit par entraver toute activité du sujet. Celui-ci, le souffle court, hachant ses phrases de reprises, respire vite et sans ampleur; il se plaint de ne pas pouvoir « respirer à fond » et c'est bien, en réalité, ce qui se produit. Ce dernier élément, subjectif et qui

représente l'oppression est, d'ailleurs, un sujet d'angoisse pour le malade qui craint l'asphyxie.

En même temps que ces phénomènes, mais à des degrés divers suivant le malade, celui-ci se plaint de points de côté, réalisant, souvent, la sensation de striction d'un corset trop serré; enfin, il tousse et expectore d'autant plus volontiers qu'il existe une participation bronchique plus importante, la sclérose évoluant alors sous le masque de la bronchite chronique avec dyspnée. La fréquence de cette participation est telle que les bruits bronchiques occupent, souvent, seuls, la première place, à l'auscultation, lorsque l'examen physique ne révèle pas, en outre, des signes d'emphysème concomitants. La cyanose est très variable. Il existe cependant un certain nombre d'éléments, inconstants d'ailleurs, en faveur d'une sclérose un peu importante, lorsqu'elle évolue sans intervention de l'emphysème et, particulièrement, l'insuffisante dilatation inspiratoire d'un thorax rétréci, contrastant avec la mise en tension des sterno-cléido-mastoïdiens — d'autant plus apparente que le sujet est plus amaigri — et avec la rétraction du creux épigastrique. Dans les cas typiques, bien rarement réalisés, le murmure vésiculaire, humé à l'inspiration, est presque éteint à l'expiration, le rapport des deux temps respiratoires restant sensiblement le même que normalement. D'autre part, une exagération localisée de la sclérose se traduira par un syndrome de condensation, qu'il reste à interpréter.

Comme dans les bronchites chroniques, l'apyrexie et la conservation, toute relative, de l'état général

de ces malades — souvent amaigris, asthéniques — sont soumises aux mêmes contingences accidentelles; il n'est, d'ailleurs, pas rare de déceler des manifestations de sclérose poly-viscérale et, tôt ou tard, le retentissement cardiaque apporte un élément de plus à la déchéance physiologique.

L'examen radiologique confirme les données cliniques, les complète et, plus habituellement, permet seul d'apprécier une sclérose diffuse formant, à partir des hiles, des arborescences touffues, ou de délimiter une sclérose plus circonscrite, encore que ces données soient parfois sujet de discussion; il permet, en outre, de déterminer le degré de rétraction du diaphragme et les déviations éventuelles du médiastin.

L'étude du fonctionnement respiratoire montre une diminution d'ensemble de la capacité vitale, en fonction de l'étendue des lésions scléreuses, l'air courant étant réduit proportionnellement plus que l'air de réserve et de complément ainsi qu'en témoigne la diminution de l'indice de Strohl: air courant/capacité vitale. Il n'est jusqu'à l'air résiduel qui ne diminue de volume, et sa composition, mesurée par celle de l'air alvéolaire qui est peu modifiée au début, s'appauvrit progressivement en gaz carbonique. D'autre part, Rosenthal et, après lui, Ch. Achard et L. Binet, ont montré que l'établissement d'une courbe respiratoire obtenue en mesurant les variations de la capacité vitale, au cours d'une épreuve dite de fatigue, donne, en général, une ligne décroissante, dans le cas de sclérose pulmonaire, alors que le sujet nor-

mal n'accuse aucun phénomène de ce genre et témoigne souvent, au contraire, d'un jeu respiratoire accru, avec la répétition des mouvements de respiration forcée.

Les signes humoraux sont normaux ou très variables dans leurs modifications, du fait même de la polysclérose possible et de la maladie causale apportant son contingent propre. Cependant, l'augmentation de la réserve alcaline, pendant la période de compensation, traduit la réaction du plasma à l'acidose gazeuse, tandis que la tendance polyglobulique témoigne de la résistance à l'asphyxie.

L'étude anatomique des lésions montre, habituellement, deux formes topographiques, étudiées particulièrement par F. Bezançon et J. Delarue: la sclérose dite mutilante qui vient combler, tel un tissu cicatriciel, une brèche pulmonaire; la sclérose dite systématique, caractérisée par une modification progressive de la texture pulmonaire, le stroma prenant une importance exagérée. Selon le cas, cette deuxième variété, qui affecte un caractère nettement envahissant, intéresse, de proche en proche, à partir d'une zone initiale et dans un sens de progression variable, l'atmosphère conjonctive péri-bronchique, péri-lobulaire et intra-lobulaire, la paroi alvéolaire, elle-même, pouvant s'épaissir progressivement (sclérose pariétale) ou, encore, peut modifier les cavités alvéolaires et bronchiques progressivement obstruées (sclérose acineuse). Quelle que soit, d'ailleurs, la forme anatomique qu'elles revêtent et même dans le cas d'une sclérose apparemment cicatricielle, ces lésions ne re-

présentent jamais un processus définitif et sont, à tout instant, susceptibles d'évolution. Au reste, en dehors des cas où elles succèdent à une affection pulmonaire aiguë: sclérose post-bronchopneumonique, scléroses des suppurations pulmonaires, sclérose post-pneumonique, cas où elles sont représentées par des blocs fibreux massifs, il n'est pas rare de les voir intriquées au cours des affections chroniques du poumon, sous les deux aspects principaux précédemment décrits, avec, seulement, prédominance de l'un ou de l'autre.

La tuberculose pulmonaire, à l'origine d'un grand nombre de scléroses, détermine l'un ou l'autre de ces aspects et souvent les deux à la fois: scléroses systématisées, extra-lobulaires — qui se confondent avec la sclérose « pleurogène » de BROUARDEL —; intra-lobulaires — aboutissant à l'épaississement fibro-élastique de la paroi alvéolaire et souvent compliquées de l'oblitération des cavités —; scléroses mutilantes parmi lesquelles la pneumonie ardoisée fournit un exemple particulièrement net de polymorphisme lésionnel.

La syphilis, parfois associée à la tuberculose, est responsable de scléroses puissantes, habituellement mixtes, si l'on excepte la pneumonie blanche de WIRCHOW et donne, comme au niveau du foie, des aspects « ficelés » tout aussi caractéristiques.

A côté de ces chefs de file, il existe des artisans plus discrets du processus sclérogène, depuis les affections pulmonaires aiguës indéfiniment prolongées, après atténuation, jusqu'aux agents toxiques exogènes et endogènes, sans oublier les mycoses, le

paludisme et surtout les pneumokonioses, anthracose, chalikose, sidérose, dont le rôle considérable a été souligné par J. DELARUE.

Nonobstant ces diverses étiologies et pour s'en tenir aux résultats fonctionnels, il semble bien qu'il faille attribuer à la rigidité relative des axes de tension — dont nous avons vu que l'intégrité conditionnait l'expansion pulmonaire — le rôle essentiel joué, dans la diminution de la capacité vitale, par la limitation de l'ampliation thoracique.

A cet ensemble, anatomo-clinique et physio-pathologique auquel il est souvent associé, l'emphysème chronique apporte un certain nombre de modifications qui s'opposent, en apparence, aux précédentes, mais en apparence seulement, puisqu'elles aboutissent aux mêmes conséquences: la dyspnée et l'angoisse respiratoire qu'elle suscite.

L'emphysémateux est, en effet, au même titre que le scléreux, un insuffisant respiratoire et si le thorax rétréci de celui-ci s'oppose au thorax en tonneau de celui-là; si les autres éléments du syndrome clinique (hypersonorité, abolition des vibrations vocales, égalité des temps respiratoires) et les manifestations radiologiques (hyperclarté, tendance à l'horizontalité des côtes) du premier sont autres que chez le second, tous deux se plaignent « d'avoir du mal à respirer ». Et c'est en cela, indépendamment des phénomènes bronchiques également surajoutés à l'emphysème — à tel point que SERGENT a pu dire: « Tout bronchitique n'est pas forcément un emphysémateux, mais tout emphysémateux est un bronchitique » —; indépendamment aussi de la défaillance cardiaque

qui grève trop souvent l'évolution, qu'ils sont frères.

Il y a, toutefois, une différence dans la « manière de respirer » des malades atteints d'emphysème chronique ou de sclérose pulmonaire. Tandis que le dernier peine à l'inspiration, ainsi que nous l'avons dit, et respire, en quelque sorte, avec son air de réserve, l'autre souffre, surtout, de ne pouvoir vider suffisamment ses poumons et utilise une partie de ce qui serait l'air de complément chez un sujet normal. A cette différence près, la dyspnée est du même type dans les deux cas, tachypnée modérée en général. De même, l'étude spirométrique montre une diminution d'ensemble de la capacité vitale, l'air courant participant à cette réduction, mais dans des proportions telles, toutefois, que l'indice de STROHL est, ici, augmenté, le pourcentage du gaz carbonique alvéolaire étant, de surcroît, supérieur à la normale.

Quant au retentissement humoral, il est du même ordre et tel que, selon H. ROGER, l'emphysème pulmonaire représente « le type même de l'acidose lentement établie et compensée ».

Les lésions histologiques affectent deux aspects; on observe, d'une part, une distension exagérée des alvéoles et des canaux alvéolaires, d'autre part, une dégénérescence scléreuse des parois de ces cavités. Mais, parallèlement à ces altérations, il est fréquent d'observer des manifestations plus diffuses et plus étendues de la sclérose pulmonaire, sous toutes ses formes anatomiques, ainsi que des réactions congestives, œdémateuses concomitantes, du parenchyme pulmonaire.

Cette sclérose des parois alvéolaires qui distingue l'emphysème chronique de l'emphysème aigu, dit compensateur, observé au cours des maladies aiguës du poumon et réalisé expérimentalement par l'ablation d'un poumon et d'une partie importante de l'autre (H. Roger), est considéré pour certains (Letulle, Bezançon, Dumarest) comme le *primum movens* de la dilatation, d'autres auteurs voyant, en lui, la conséquence normale d'un surmenage fonctionnel du poumon (Bard, Tripier, Bériel). Il n'en reste pas moins que, au stade où cet état devient gênant pour le malade, sclérose et dilatation des parois alvéolaires sont étroitement solidaires et concourent au même résultat : l'insuffisance fonctionnelle du poumon, par diminution de la rétractilité alvéolaire, à l'expiration. A cet égard, d'ailleurs, l'emphysème est antagoniste de la sclérose des autres éléments du stroma conjonctivo-élastique du poumon et, tout particulièrement, des axes de traction, souvent associée, nous l'avons dit. Ses conséquences mécaniques et, partant, fonctionnelles, ressortissent, cependant, à la même cause, s'exprimant différemment du point de vue anatomique : la perte de l'élasticité du conjonctif pulmonaire.

Au reste, mis à part et sous toutes réserves l'emphysème diathésique qui relève, peut-être, d'une nécessité de la lipodiérèse chez les pléthoriques, emphysème et sclérose paraissent évoluer sur des terrains semblablement disposés et répondre aux mêmes étiologies, infectieuses, toxiques ou d'irritation mécanique.

AÉROSOLS

Le nombre des travaux consacrés, depuis quelques années, aux aérosols, témoigne de l'intérêt croissant qu'ils suscitent. Et, de fait, leurs applications thérapeutiques s'avèrent de plus en plus nombreuses; ils représentent, en effet, un moyen commode et élégant d'administrer les médicaments les plus divers, d'action locale ou générale. Leur voie d'utilisation broncho-pulmonaire devait, évidemment, solliciter, au premier chef, l'attention des expérimentateurs vers le traitement des maladies de l'appareil respiratoire mais, lorsqu'il est apparu que, dans certaines conditions, les substances employées étaient susceptibles de franchir la paroi alvéolaire, les affections les plus diverses sont devenues justiciables de leur application. A tel point que l'opinion généralement admise, actuellement, est que l'action d'un produit médicamenteux par voie transpulmonaire équivaut à celle que pourrait déterminer une injection intra-cardiaque du même produit, avec, en outre, l'intérêt d'une diffusion lente et régulière, conditionnant pendant un temps prolongé le maintien d'un taux quasi constant, dans le sang, de l'agent thérapeutique.

Mais il s'agit là d'acquisitions relativement ré-

centes et, seuls, les perfectionnements apportés dans la technique de préparation des aérosols ont permis à ses défenseurs d'en démontrer l'efficacité. La méthode a, en effet, suscité de multiples controverses et, bien que son principe en eût été déjà établi en 1860, ainsi que le rappelle L. DAUTREBANDE, plus de soixante ans ont passé avant qu'il fût admis que les médicaments pulvérulents étaient susceptibles de pénétrer dans les poumons.

Pendant cette période, cependant, l'étude du problème a progressé et les noms de MAGENDIE, de Claude BERNARD restent attachés aux premières études expérimentales et, plus près de nous, ceux de Ch. RICHET, H. ROGER, GUYESSE-PÉLISSIER, L. BORY.

De 1925 à 1935, divers travaux montrent les possiblités de certains produits, à l'état finement dispersé. La grande variété des appareils employés pour réaliser cet état semble responsable de la diversité des résultats obtenus. SPOTO signale déjà, en 1930, la nécessité d'utiliser des particules très ténues. DAUTREBANDE, PHILIPPOT, DALLEMAGNE vérifient, un peu plus tard, qu'une dispersion insuffisante entraîne un réflexe de fermeture des arborisations bronchiques.

Ces données préalables étant admises, les expérimentations et les communications favorables se multiplient que nous devons à BIANCANI et DELAVILLE (1937-1941); à SIMPSON et SIMON (1937); à TRILLAT (1939); à DAUTREBANDE et ses collaborateurs: HALPERN, COTTET, TIFFENEAU, BARACH; à L. BINET et ses élèves.

J. VERNE, étudiant le pouvoir de pénétration des aérosols, utilise des brouillards préparés à partir d'une solution saturée de sulfate ferreux. Il recherche ensuite le fer, sur des coupes de poumon, par la réaction au Bleu de Prusse et retrouve le précité bleu caractéristique dans les bronches de divers calibres et jusque dans les alvéoles pulmonaires, à la surface du revêtement. Il constate, cependant, que la répartition n'est pas homogène, certaines lobules ne contenant pas de fer, alors que certaines bronchioles en contiennent de véritables amas. Néanmoins, la preuve était ainsi faite que des produits chimiques, pour peu qu'ils fussent suffisamment dispersés, étaient susceptibles d'atteindre le revêtement alvéolaire et de s'y fixer. Leur passage dans le sang des capillaires pulmonaires pouvait, en outre, aisément se concevoir, en fonction de leur solubilité ou de leur volatilité propre.

En 1939-1940, le Professeur L. BINET reprend, en collaboration avec M^lle^ BOCHET, des expériences préalablement entreprises avec BURSTEIN et étudie l'action de certains aérosols sur le chien chloralosé. Avec l'éphédrine, ils reproduisent l'action hypertensive et bradypnéisante du médicament, le retour à la normale s'effectuant 20' à 30' après la fin de l'expérience. Avec le même produit mais opérant cette fois sur un chien préparé par une injection de carbamylcholine et présentant une constriction bronchique intense, ils observent un relâchement du spasme, notable dès la 30^e^ seconde et complet à la 7^e^ minute de l'inhalation de l'aérosol. L'action persiste après

une demi-heure et trois injections d'histamine, pratiquées alors, ne produisent ni spasme bronchique ni hypotension, cette dernière action montrant bien la diffusion de l'éphédrine dans la circulation générale. Avec l'atropine et dans des conditions identiques, les mêmes résultats s'observent, l'animal ne réagissant plus à une injection ultérieure d'une dose de carbamylcholine cent fois plus forte que la dose suffisant à provoquer le spasme chez l'animal non traité. Par contre, l'emploi d'une solution d'adrénaline au 1/1000 ne paraît pas donner de résultats appréciables. Mais R. Tiffeneau, la même année, montre qu'une concentration plus importante de ce produit (à partir de 1/100) détermine des effets semblables à ceux des deux précédents composés.

Egalement à cette époque, Kourilsky et Biancani, administrant l'insuline par voie pulmonaire, réalisent un traitement satisfaisant du diabète sucré.

De 1941 à 1944, Lemaire, Nitti, Cottet mettent en évidence l'action *in situ* du 1162 F, dans la pneumonie de la souris, puis Cottet et Bargeton décèlent la diffusion du sulfamide dans le sang et son élimination urinaire, consécutives à sa pénétration pulmonaire.

Jost (1944) étudie le principe du dosage électrostatique des aérosols.

R. Tiffeneau et M^lle^ Beauvalet (1945) utilisent les aérosols d'aleudrine et d'adrénaline dans les insuffisances respiratoires chroniques (scléroses bronchiques principalement) et rapportent les améliora-

tions observées, à l'effet de vaso-dilatation bronchique.

En 1946, L. Dautrebande, dans un important ouvrage, consacré aux aérosols médicamenteux, reprend la question dans son ensemble et, après avoir rappelé les principales indications de la méthode et avoir exposé les notions de physico-chimie et de technique sur lesquelles elle s'appuie, insiste plus particulièrement sur le traitement de l'asthme par l'aleudrine.

Enfin, dans une récente publication, le Professeur L. Binet, Mlle Bochet et H. Bour notent les résultats obtenus par l'emploi d'aérosols atropinés, hyposulfités et pénicillinés dans le traitement de l'asthme, de la sclérose pulmonaire, des bronchites chroniques et d'aérosols à base de vitamine D2 dans le traitement de certaines tuberculoses pulmonaires.

C'est, tout particulièrement, à l'utilisation des trois premiers produits de cette série de travaux que nous avons voulu consacrer notre étude.

Aérosols pénicillinés et atropinés

Les propriétés antibiotiques de la pénicilline et les nombreuses applications qui en résultent, particulièrement dans les processus infectieux des voies respiratoires, sont trop présentes à tous les esprits pour qu'il nous soit utile d'insister sur la légitimité de son emploi dans les poussées inflammatoires aiguës, greffées sur le syndrome « bronchite chronique ». Seul se pose un problème de concentration sur lequel nous aurons à revenir.

Quant à l'atropine dont les propriétés antisécrétoires sont bien connues et dont les possibilités d'utilisation en aérosols ont été montrées par quelques-uns des travaux précédemment cités, les observations que nous rapportons ultérieurement nous permettront de faire le bilan de son activité.

Aérosols et produits soufrés

Si l'aérosol, dans sa conception moderne, ne peut se prévaloir que d'une ancienneté relative, ainsi que nous le rappelions précédemment, il représente, néanmoins, l'aboutissant de méthodes empiriques parmi lesquelles il convient de faire une place aux modestes inhalations et fumigations. Et ce sont, justement, les produits soufrés qui paraissent avoir été les premiers utilisés de cette façon puisque, à l'époque romaine, déjà, il était de pratique courante de traiter les affections broncho-pulmonaires chroniques par l'emploi, en inhalation, d'eaux sulfureuses et des vapeurs soufrées se dégageant des solfatares et des pouzzolanes de Toscane et de Sicile. Certaines stations thermales françaises utilisent encore, d'ailleurs, des installations datant de l'époque gallo-romaine.

Bien que les indications de la thérapeutique soufrée eussent été étendues, dès l'antiquité, aux affections les plus diverses, souvent avec succès, d'ailleurs, c'est au traitement des maladies chroniques de l'appareil respiratoire que le soufre, sous toutes ses formes, doit ses plus belles réussites, semble-t-il. Parmi toutes ses formes, la forme naturelle, hydro-

minérale est, certes, des plus importantes quant au nombre des résultats obtenus et il n'est pour se le rappeler que de citer les travaux de Florand, François et Flurin, sur le traitement des bronchites chroniques; de Flurin, de Lamarque et Liacre, sur les eaux sulfureuses; de Vincent; de Salles; d'Armingard et l'important ouvrage sur le soufre où M. Lœper et L. Bory étudient en détail les indications des eaux thermales.

Il semble, d'ailleurs, que l'utilisation par voie aérienne ait été abandonnée, pendant fort longtemps, au profit de l'ingestion ou, tout au moins, qu'elle n'ait pas été l'objet de mise au point technique particulière. Jusque il y a une cinquantaine d'années, époque à laquelle ont été employées des inhalations individuelles (Cauterets, Luchon) et des chambres de brumisation, méthodes intéressantes auxquelles reste attaché le nom de Salles-Girons, mais qui ne paraissent pas avoir donné des effets très satisfaisants. Nous pouvons imaginer, aujourd'hui, que la pauvreté du rendement tenait, essentiellement, à l'insuffisante dispersion des eaux soumises à ces procédés.

Reprise par Selchter, Kiouka puis Diener, Sicholtz et Jung; Farnetti; Della-Ciopa et, plus récemment, par Cattier; Tiffeneau, Flurin, l'étude de ces méthodes a suscité la création d'appareils perfectionnés permettant une fragmentation poussée des gouttelettes liquides et, dès cet instant, un pas décisif était accompli: les aérosols d'eaux thermales étaient nés. Depuis, de nombreuses publications leur ont été consacrées; G. Duttech, dans

un article récent, donne d'intéressantes précisions sur les appareils employés et communique les résultats très satisfaisants de traitements entrepris, grâce aux aérosols, ainsi réalisés, et concernant des dyspnées et des catarrhes chroniques et certaines suppurations pulmonaires torpides.

Ainsi, en permettant la pénétration profonde du soufre thermal dans les voies respiratoires, la technique des aérosols nous apporte un nouveau mode efficace d'administration de l'ion soufre et les résultats obtenus sont assez encourageants pour que cet aspect de la thérapeutique soufrée devienne prépondérant dans le traitement des maladies chroniques des bronches et du poumon. C'est que, en effet, si l'emploi des eaux sulfureuses en ingestion, comme celui de divers produits soufrés de la pharmacopée, a permis d'obtenir, dans ces maladies, des succès incontestables et des améliorations certaines, il peut paraître logique, dès l'instant que la chose est possible, de porter l'agent thérapeutique au contact même des tissus malades.

Les insuccès relatifs, obtenus lors des premiers essais de son administration par voie aérienne, ont pu faire penser que l'ion soufre ne pouvait être, efficacement, utilisé par le tissu pulmonaire qu'à la condition d'être, préalablement, métabolisé au niveau d'autres viscères; le perfectionnement des aérosols a permis de constater qu'il n'en était rien.

Au reste, les travaux de M. Lœper et de L. Bory, consacrés au soufre en biologie et en thérapeutique

et dont nous avons précédemment parlé, dégagent nettement le rôle prépondérant du métalloïde dans tous les phénomènes de la vie cellulaire et il n'est pas vraisemblable qu'un élément qui tient une place, qualitativement, aussi importante que l'oxygène ne soit pas tout aussi assimilable que ce dernier par toutes les catégories de cellules. Soufre amino-acide de la cystéine et de ses complexes : philothion, de DE REY-PAILLADE ; glutation, de HOPKINS ; soufre de la thiosine (TANRET, BENEDICT) ; soufre lipoïdique des jécorines (MAYER), des protagons (LIBREICHT), des sulfatides (KOCH) ; soufre glucothionique des glandes et des cartilages ; soufre des pigments, pour ne citer que quelques composés de constitution ; soufre d'excrétion de la taurine, des mucus ; soufre des composés sulfo-conjugués d'élimination urinaire, tels sont les principaux aspects sous lesquels se présente, dans l'organisme, l'ion soufre, à la fois comburant et combustible, élément d'architecture et catalyseur, facteur incontestable du métabolisme cellulaire ; sous tous ses aspects et, principalement, sous la forme glutathion dont le groupement sulfhydrile en fait, ainsi qu'a pu le dire C. MONCORPS, « le soutien principal de la construction et de la destruction des albumines ».

Ce rôle omnivalent du soufre, au niveau des tissus, explique son intérêt dans le traitement des maladies de l'appareil respiratoire dont la sensibilité à la thérapeutique soufrée serait significative d'un besoin particulier. Et c'est dans cet esprit, semble-t-il, qu'il convient d'interpréter les variations, au cours

de ces maladies, de la thiémie dont on doit à Lœper la notion initiale.

Et, de fait, si à côté d'organes tels que le foie, la rate, la surrénale, le pancréas — dont les travaux d'Aufrecht et de Driesing; de Lœper et Lesure; de Campanacci; de Blanchetière, Binet, Melon; de Decourt et Touvet; de Salkowsky et A. Robin; de Burgi et Gordonoff ont montré l'importance dans la mise en réserve et le métabolisme du soufre alimentaire et de déchet — les tissus bronchique et pulmonaire paraissent jouer, principalement, le rôle d'utilisateurs, il apparaît bien que leur consommation est importante et que toute cause d'irritation entraîne l'exagération de ce phénomène. Leur teneur relativement modeste en soufre, indiqué par Denis et Leeche, teneur encore supérieure à celle du glutathion — puisque Blanchetière et Binet, dosant celui-ci par la méthode de Thuncliffe ont observé que le poumon venait en dernier, après foie, rein, rate et muscles — ne permet pas de préjuger de l'utilisation qu'ils font du métalloïde.

Lœper et Bory, dans l'ouvrage déjà cité, exprimant le regret que le soufre soit aussi peu employé comme facteur de recharge tissulaire, dans les affections aiguës de l'appareil respiratoire, chez les pneumoniques et broncho-pneumoniques, en particulier, « dont les exsudats fibrineux et l'expectoration mobilisent une grosse partie de leurs réserves soufrées », indiquent, d'autre part, que la mucine bronchique contient de 1 gr. 3 à 1 gr. 42 de soufre pour 100 gr. d'extrait sec. Ailleurs, citant et commentant Flo-

RAND, FRANÇOIS et FLURIN, à propos des bronchites chroniques, ils admettent comme vraisemblable l'hypothèse, émise par ces auteurs, d'une dystrophie de la muqueuse bronchique, liée à « une sorte de ralentissement local de la nutrition » et, à propos des intéressantes améliorations fonctionnelles dues aux eaux sulfureuses, ils paraissent adopter les conclusions de FLURIN, LAMARQUE et LIACRE, selon lesquels ces eaux, grâce à leur soufre, « réveilleraient cette vitalité engourdie ». Enfin, dans la partie de leur ouvrage, consacrée à la thérapeutique, ils mettent l'accent sur l'intérêt que peut présenter, dans le traitement de l'emphysème pulmonaire, la thiosinamine, allylsulfothiourée, utilisée, par ailleurs avec succès, pour obtenir le ramollissement de diverses scléroses cicatricielles ou constitutionnelles et dont les travaux de GOSSET et L. BINET ont montré qu'elle élevait le taux de glutathion des tissus. Un corps voisin, la thiosine, variété iodée, étudiée par ARMINGEAT, paraît devoir des propriétés analogues à son ion soufre, la molécule uréique étant immédiatement oxydée et le radical allyle ne possédant qu'une légère action hypotensive; le faible pourcentage de soufre dans le produit conduit d'ailleurs cet auteur à admettre l'action catalytique du soufre dont MOUREU et FLURIN se sont fait les défenseurs.

Ainsi, les recherches expérimentales et les études biochimiques, confirmant l'empirisme, permettent de considérer comme bien-fondée la nouvelle méthode d'utilisation du soufre que les aérosols d'eaux sulfureuses mettent à notre portée.

Mais les multiples difficultés matérielles ou pécuniaires qui s'opposent, dans bien des cas, à la réalisation d'une semblable thérapeutique et, d'autre part, l'arrière-pensée légitime que certains produits soufrés pourraient être plus facilement utilisables par les tissus broncho-pulmonaires que ceux qui constituent le substratum chimique principal des eaux thermales sulfureuses, ont suscité la création d'aérosols à base de composés industriels du soufre. Dans cet ordre d'idée, divers produits ont été utilisés et, parmi ceux-ci, l'hyposulfite de soude à l'étude duquel s'est tout particulièrement attaché le Professeur L. Binet.

Aérosols et Hyposulfite de Soude

Bien que découvert par Vauquelin en 1802 et utilisé empiriquement, avec des fortunes diverses, pendant toute la première moitié du XIX^e^ siècle, l'hyposulfite de soude, considéré longtemps comme un produit d'intérêt surtout industriel, ne paraît pas avoir fait l'objet d'études particulières avant 1860, date à laquelle Polli et son école; Constantin Paul; Burgraeve mettent en évidence son rôle expérimental anti-infectieux.

Après une longue période d'oubli, il suscite un renouveau d'intérêt à la suite de l'étude, par Ravaut et ses élèves, de ses propriétés désensibilisantes et anti-toxiques.

Depuis, de nombreux travaux lui ont été consacrés mais il a fallu, cependant, que parallèlement à ces recherches, la notion s'imposât du rôle joué, dans

les cellules, par les corps à fonction sulfhydrile dont nous avons déjà parlé et que l'on mît au point des moyens précis de déterminer et de doser ceux-ci, pour montrer l'importance des variations de la teneur en soufre des cellules que l'hyposulfite de soude était susceptible de provoquer.

Parmi tous ces corps à fonction sulfhydrile, c'est le glutathion déjà cité, tripeptide découvert par HOPKINS en 1921, à la suite des travaux de DE REY-PAILHADE, qui a fait l'objet des recherches les plus nombreuses (L. BINET; A. BLANCHETIÈRE; A. ARNAUDET; L. MELON; WELLER; VERNE; JOYET-LAVERGNE; GIROUD; MANN; MELDRUM et TANN; BIGWOOD; BELO-PEIRERA; GRASSMANN; SHOMBECK; Alexis CARREL et Ch. LINDBERG) et dont les modifications quantitatives, sous l'influence de l'hyposulfite, ont permis de comprendre et de mesurer l'un des mécanismes d'action de ce dernier composé.

Et, de fait, il n'est pas de cas où l'administration du produit soufré n'ait été suivie d'une augmentation du taux de glutathion dans les divers tissus. V. ARNOVLIEVITCH, opérant sur le pigeon, note une élévation du glutathion hépatique sous l'influence de l'hyposulfite de soude. L. BINET, J. VERNE, A. ARNAUDET, étudiant les variations des corps à fonction sulfhydrile dans la peau et dans le foie, soumettent des lapins à l'action de cet hyposulfite (*per os* ou par voie endo-veineuse), pendant trois semaines, après avoir préalablement soumis un échantillon de peau à la méthode de THUNCLIFFE (nitro-prussiate de soude indicateur). Un nouveau prélèvement est effec-

tué à la fin de l'expérience et le même procédé permet de noter une augmentation nette des corps à fonction sulfhydrile. D'autre part, le chiffre de dosage de ces substances dans le foie, la glande surrénale et le sang carotidien s'élève considérablement, alors que ces tissus paraissent ne pas contenir d'hyposulfite de soude. Ailleurs, se plaçant dans des conditions pathologiques, après ligature, chez le chien, du canal cholédoque, — opération qui amène, ordinairement, une chute du glutathion hépatique —, ils montrent que l'administration de l'hyposulfite de soude à la dose de 5 gr. par jour, maintient ce glutathion à un taux normal.

Mais, outre cette action trophique et venant, semble-t-il, logiquement s'identifier à l'action démontrée du glutathion sur la croissance, l'hyposulfite de soude est, lui-même, susceptible d'accélérer la multiplication cellulaire ainsi qu'il résulte des expériences effectuées par L. Binet et J. Verne, sur le têtard, et par L. Binet et Magrou, sur le cresson alénois, et de celles de Berthelot et André; de Boulanger et Dujardin; de Nicolas; de G. Bulliard, sur divers végétaux. Une action aussi capitale montre assez, semble-t-il, l'intérêt que peut présenter ce corps dans les troubles du métabolisme et, partant, du comportement cellulaire.

En venant s'ajouter aux propriétés, plus immédiatement accessibles, qui ont provoqué son renouveau d'actualité, ces multiples effets montrent bien l'universalité d'action de l'hyposulfite de soude. Et ce rôle biologique, c'est à sa constitution même, ainsi

que le fait ressortir G. KOUCHNER, dans la thèse très documentée qu'il consacre à ce composé, que l'hyposulfite semble le devoir. Sa formule développée

$$O = S \begin{matrix} = O \\ \diagup S\ Na \\ \diagdown O\ Na \end{matrix}$$

nous apprend, en effet, que si, des deux atomes de soufre qu'il contient, l'un est presque complètement oxydé et sert, en quelque sorte, de support à la molécule, l'autre est neutre et que la position de ce dernier rend compte de la facilité avec laquelle il peut se libérer, prêt à être utilisé par l'organisme, à toutes fins utiles.

De ce court aperçu de l'activité biochimique de ce vecteur soufré et puisqu'il résulte des faits, par ailleurs, que le soufre, porté au contact des tissus bronchiques et pulmonaires peut être, par eux, directement utilisé, il semble bien se dégager la conclusion que l'hyposulfite de soude représente actuellement la forme la plus favorable d'utilisation du soufre en Aérosols.

TECHNIQUE DES AÉROSOLS

La pénétration profonde des produits thérapeutiques dans les voies aériennes que l'on se propose d'obtenir grâce à l'Aérosol et sans laquelle la médication serait inefficace ou presque, ainsi qu'on l'a vu, conditionne l'emploi d'appareils très soigneusement mis au point.

D'autre part, le traitement pouvant intéresser, simultanément, un certain nombre de malades, il convient d'utiliser des appareillages de distribution spécialement conçus à cet effet.

Enfin, la concentration et le volume des solutions employées doivent être précisés, un certain seuil efficace devant être atteint qu'il est inutile, par ailleurs, de dépasser.

C'est à ces différents aspects de l'emploi des Aérosols, tel qu'il a été pratiqué pour le traitement des malades ci-après cités, entre autres, que nous voulons nous attacher maintenant.

Brouillards médicamenteux — Nébulisation

Depuis 1939, époque où le Professeur L. Binet avait installé, dans son Service de l'hôpital Necker, une salle destinée au traitement des affections respi-

ratoires, par pulvérisations collectives et individuelles, la technique de réalisation des brouillards médicamenteux a subi d'incessantes retouches en vue de son perfectionnement.

A cette époque, les appareils employés étaient de deux types: appareils destinés à réaliser une atmosphère saturée par un brouillard thérapeutique, dans une salle comportant un certain nombre de lits; appareils utilisés individuellement par chaque malade.

Les premiers représentaient un vaporisateur à conduits fins, alimenté par une source d'air comprimé. Les seconds étaient constitués soit par une ampoule du type Vaast — utilisable pour les solutions huileuses — soit par la même ampoule, munie d'un raccord renflé et coudé, permettant d'obtenir une pulvérisation plus fine, pour les solutions aqueuses.

Le nébulisateur, actuellement utilisé, permet d'obtenir un brouillard sec, répondant à une dispersion très poussée du produit médicamenteux. Il se compose de deux éléments, en verre Pyrex: une capsule de forme particulière portant une tubulure coudée; un embout amovible coudé lui-même à sa partie supérieure (buccale) et dont la portion verticale est munie de chicanes. Dans la capsule, le liquide, vaporisé par un gaz sous pression, habituellement l'oxygène, forme une buée qui est projetée, par la pression même du gaz, sur une portion, en relief interne, de la capsule, où il explose, pourrait-on dire, en gouttelettes plus fines, puis, de là, sur les parois de la capsule où se condensent et ruissellent les gouttes les plus grosses; il est ensuite chassé, latéralement,

dans la tubulure et, de là, dans la partie verticale de l'embout amovible, sur les chicanes duquel s'arrêtent les particules les moins ténues. Finalement, seul un fin brouillard sec parvient à l'extrémité buccale.

Le malade tient l'appareil dans sa main, à la manière d'une pipe et c'est, d'ailleurs, ce nom que l'usage a consacré; un raccord en T où un orifice ménagé sur l'entrée d'air permet d'interrompre la nébulisation pendant l'expiraton, d'où économie du produit, inutilisé à ce moment, et d'éviter la surpression pulmonaire (A. Barrach).

On peut, au lieu d'employer un embout buccal, raccorder le nébulisateur à un masque ou à une tente à oxygène et ceci rend possible l'association oxygénothérapie et aérosols, réalisant ainsi l'oxygénosol.

Appareils de distribution

Parallèlement à l'emploi des Aérosols collectifs dont nous avons parlé précédemment et à la même époque, le traitement du malade alité avait été rendu possible par un système de canalisations en durite, apportant le gaz comprimé depuis un réservoir central. L'utilisation des obus d'air comprimé, puis d'oxygène qui avait, d'ailleurs, permis l'équipement de camions militaires en 1939-1940, a simplifié le problème de la source gazeuse. La préférence a été donnée à l'oxygène, gaz pur et sec; les obus employés sont du modèle industriel; un mano-détendeur permet de ramener la pression interne (habituellement 150 kilos au départ) à 2 kilos, la détente se pour-

suivant dans la canalisation et le nébulisateur. Les malades prennent très rapidement l'habitude de manipuler eux-mêmes cet appareil très simple.

La nébulisation individuelle au lit du malade est aisée grâce à l'emploi, pour le transport des obus, de petits chariots métalliques.

La nébulisation collective est réalisée de deux façons: soit en branchant sur un même tube plusieurs mano-détendeurs, chacun d'entre eux étant relié à un nébulisateur, soit encore en adaptant à ce tube, muni de son mano-détendeur, une canalisation en durite, fixée au mur et sur laquelle viendront se raccorder, grâce à des ajutages en T. munis d'un robinet, autant de canalisations secondaires mobiles que l'on voudra. Un banc ou une série de sièges complète l'installation qui permet le traitement sur une grande échelle.

Quantités et concentration — Conduite du traitement

Le nébulisateur, grâce à la récupération des gouttelettes insuffisamment dispersées, rend possible l'emploi de quantités minimes du produit médicamenteux qui peut être ainsi utilisé « jusqu'à la dernière goutte », d'où une appréciable économie, surtout lorsqu'il s'agit de produits coûteux et rares.

Le volume de liquide à disperser est de 3 cm^3 (exception faite pour les solutions de vitamine D2), dose suffisante pour un traitement de 20 minutes. L'atropine et l'hyposulfite sont habituellement associés dans une même solution, établie comme suit:

Sulfate d'atropine	0,025 g.
Hyposulfite	50 — g.
Eau distillée qsq	250 cm³

Trois cm³ de la solution correspondent donc à une dose de 0 mg 3 d'atropine et de 0 g. d'hyposulfite. L'atropine a pu être, dans certains cas, remplacée par l'éphédrine, à la dose de 1,5 g./250 cm³.

La pénicilline est employée à la dose de 40.000 unités pour une prise.

La durée du traitement est, en principe, de 21 jours, à raison de 1 ou 2 séances par jour. Il est recommandé au malade de respirer lentement et d'inspirer profondément.

OBSERVATIONS

GR. Maurice - 40 ans

Bronchite chronique avec emphysème.

Consulte le 1-6-46, pour dyspnée chronique avec paroxysmes asthmatiques.

Les accès ont débuté dix ans auparavant; d'abord espacés, ils sont devenus, progressivement, plus fréquents. Entre ces accès, l'oppression constante rend tout travail pénible.

L'interrogatoire révèle la fréquence des bronchites et des antécédents familiaux asthmatiques.

Le thorax est globuleux, les espaces intercostaux élargis. A l'auscultation, ronchus et sibilants; l'expiration est prolongée. A l'examen radioscopique la base apparaît un peu claire. Bruits du cœur normaux. T. A.: 14-10.

Examen des crachats: rares cellules, mais presque toutes éosinophiles. Formule sanguine sensiblement normale; 2 % d'éosinophiles.

Depuis un an, le malade utilise l'Aleudrine pour couper les accès; action fugace.

Le traitement par Aérosols est institué le 25 juillet: hyposulfite-atropine, puis hyposulfite-éphédrine. Dès les premiers jours, nette amélioration d'ensemble de la dyspnée, malgré la persistance des accès d'oppression, vers 4 h. du matin, 11 h. et 17 h. Ces accès s'espacent, eux-mêmes, progressivement, et l'accès nocturne finit par disparaître, les deux autres s'atténuant seulement. Par contre, le malade accuse, après chaque Aérosol et pendant une demi-heure environ, une gêne

respiratoire et une sécrétion assez abondante fluide et d'un goût salé (hyposulfite).

Le malade est très amélioré à la fin du traitement.

MAU. Henri - 59 ans

Bronchite chronique et sclérose pulmonaire.

A consulté le 3-10-46.

Symptômes fonctionnels bronchiques avec dyspnée permanente (sclérose pulmonaire).

Depuis l'âge de 16 ans, souffre, chaque hiver, de bronchites à répétition, les beaux jours amenant une sédation réelle. Concurremment à ces épisodes bronchiques et paraissant avoir débuté un peu avant eux, on note des hémoptysies peu fréquentes et d'intensité décroissant avec l'âge mais de longue durée (4 à 8 jours). En période hémoptoïque, le malade accuserait une poussée subfébrile. Dernière expectoration hémoptoïque en juin 1947.

Dans les antécédents, huit fluxions de poitrine (?), entre 3 et 5 ans; une pleurésie à l'âge de 16 ans; une congestion pulmonaire en 1941.

Le malade tousse et expectore abondamment, surtout le matin; l'expectoration est mucoséreuse. La dyspnée, à prédominance inspiratoire et accentuée par l'effort, est apparue, pour la première fois, pendant l'hiver 45-46, et s'est accentuée depuis. En outre, point de côté thoracique à la base gauche.

A l'examen clinique: ronchus et sibilants; la radioscopie montre une accentuation des travées hilaires et une arborescence à point de départ hilaire, à gauche. Aorte dilatée; pas d'ectasie, T. A.: 13-8. Malade apyrétique mais fatigué; anorexie.

Examens sanguins: urée sanguine: 0,50/1000; cholestérine: 3 g./1000; BW négatif (a subi un traitement par le cyanure de mercure pendant 6 ans). Par ailleurs, formule sanguine normale.

Traité par Aérosols hyposulfités-éphédrinés, à raison de 1 Aérosol par jour, pendant 3 semaines. Le volume de l'expectoration décroît rapidement, de 250 cm^3 à 50 cm^3, l'aspect restant le même. Les quintes de toux se sont espacées; le malade dort mieux et plus longtemps; le matin, il s'écoule un temps assez long (une demi-heure) entre le réveil et l'apparition des premières quintes. L'essoufflement a sensiblement diminué; par ailleurs, le point de côté thoracique s'est atténué. Bon état général, bon appétit.

Une recrudescence des symptômes fonctionnels justifie une reprise du traitement le 17-1-47; l'amélioration est très rapide et du même ordre que précédemment.

Le 25-10-47, l'amélioration qui s'était maintenue jusqu'en septembre a cédé à une nouvelle poussée, avec fièvre, à la suite d'un rhume; cependant, l'oppression n'est pas très accentuée. Une troisième série d'Aérosols est entreprise, d'abord avec pénicilline qui amène la sédation rapide des phénomènes aigus et de la fièvre, puis avec hyposulfite-atropine, pendant 21 jours.

Excellent résultat fonctionnel.

MAD. Marie-Louise - 36 ans

Asthme et bronchite chronique avec emphysème.

Venue le 24-10-46.

On pratique les Aérosols hyposulfités, atropinés pendant 9 jours, sans succès; la dyspnée est atténuée le jour, mais persiste la nuit; plusieurs accès d'asthme.

On utilise ensuite les Aérosols hyposulfités-éphédrinés; le résultat est négatif.

La malade quitte le Service non améliorée.

GRA. Roger - 61 ans

Bronchite chronique et emphysème.

Vu le 28-10-46 en période aiguë.

Aérosols pénicillinés, puis eucalyptolés, sans résultat.

WU. Charles - 61 ans

Asthme bronchique et emphysème.

Hospitalisé le 8-1-47.

Traité par Aérosols hyposulfités et atropinés pendant 15 jours (quitte le Service à ce moment) : les signes pulmonaires se sont améliorés, la dyspnée a disparu.

GRA. Louis - 58 ans

Bronchite chronique et emphysème avec accès asthmatiques.

Hospitalisé le 9-1-47.

Souffre, depuis 30 ans, de bronchites fréquentes, survenant à l'occasion du moindre changement de température et s'accompagnant d'un certain degré d'oppression. Depuis 1940, la dyspnée est devenue, progressivement, permanente ; elle est exagérée par les efforts, l'humidité, le froid. Des crises paroxystiques, à prédominance nocturne, surviennent, en outre, soit à l'occasion d'un épisode bronchitique soit sans cause apparente. L'éphédrine amène une sédation momentanée.

Un examen lipiodolé aurait révélé une dilatation bronchique ; pas d'antécédents notables, par ailleurs.

Le thorax est globuleux ; les espaces intercostaux sont élargis ; la sonorité est augmentée ; les vibrations sont diminuées, l'expiration est prolongée. On note de nombreux ronchus et sibilants. Les bruits du cœur sont normaux ; T. A. : 12-7,5 ; 65 pulsations/minute.

B.W. négatif ; pas de B.K. à la bascilloscopie.

Dès son entrée à l'hôpital, le malade est soumis aux Aérosols atropinés hyposulfités. La température est normale. Le volume des crachats, de 120 cm^3, le premier jour du traitement, s'abaisse, en 10 jours, à 50 cm^3, après un brusque clocher (160 cm^3), le quatrième jour. L'oppression, sans avoir totalement disparu, a fortement diminué.

Le 11-3-47, à la suite d'un refroidissement, la fièvre s'élève

pendant quelques jours; l'expectoration atteint 250 cm^3; la dyspnée est, cependant, modérée. Un traitement sulfamidé vient, rapidement, à bout de cette poussée infectieuse surajoutée et la température revient à la normale, tandis que l'expectoration décroît (75 cm^3). Des Aérosols hyposulfités ephédrinés sont alors mis en jeu, mais la courbe des crachats oscille entre 50 cm^3 et 100 cm^3.

Du 3 au 12 avril, coïncidant avec l'interruption des Aérosols, ces oscillations s'accentuent entre les chiffres limites de 100 cm^3 et 200 cm^3, sans modifications thermiques. L'injection de 400.000 U. de pénicilline, en deux jours, est sans effet. L'administration d'Aérosols novocaïnés amène une sédation relative qui se confirme les jours suivants, le volume des crachats restant sensiblement stationnaire (aux environs de 50 cm^3) jusqu'à la sortie du malade (17-5-47).

Le 17-10-47 le malade revient pour contrôle; l'expectoration est minime et surtout matinale; la dyspnée est très atténuée, en général, mais il persiste de la dyspnée d'effort. Il y a eu, par ailleurs, depuis mai, deux crises d'étouffement. Ronchus et sibilants modérés; pas de signe de défaillance cardiaque.

MET. Anissia - 52 ans

Bronchite chronique et sclérose pulmonaire.

Vue le 30-1-47, à l'occasion d'un épisode aigu (hypersécrétion bronchique, un peu de fièvre).

Image radiologique de miliaire généralisée; sclérose diffuse. Il ne semble pas y avoir de dilatation des bronches.

Aérosols hyposulfités-atropinés sans effet sur les signes fonctionnels; de même, les Aérosols d'essence de rose; par contre, après l'administration d'Aérosols pénicillinés, l'expectoration diminue et les signes pulmonaires s'améliorent; apyrexie.

VIG. Ernest - 42 ans

Sclérose pulmonaire et bronchique chronique.
Examiné le 8-3-47.
Les Aérosols hyposulfités-atropinés ont peu d'effet.

GR. Charles - 62 ans

Bronchite chronique et sclérose pulmonaire avec emphysème, chez un vieil asthmatique.

Hospitalisé le 25-9-47.

Ce malade présente, par ailleurs, de nombreuses épines irritatives et une longue histoire clinique où la plupart des viscères ont joué un rôle. Les épisodes bronchitiques paraissent avoir été les premiers en date et remonter à 35 ans; les crises d'asthme sont apparues plus tardivement, vers 1930, et ont évolué de façon très irrégulière. Elles sont actuelement très espacées, mais le malade tousse et crache abondamment et il est très dyspnéique; la respiration est superficielle et rapide.

Pas d'antécédents notables, hormis une mère asthmatique et eczémateuse.

Signes de bronchite et d'emphysème, à l'examen clinique; bruits du cœur normaux; T. A.: 11-7. Les radiographies montrent un élargissement des ombres broncho-pulmonaires des deux hiles et une accentuation diffuse de la trame pulmonaire avec opacité relative des sommets, à prédominance droite. Les espaces intercostaux sont nettement élargis; la coupole diaphragmatique est irrégulière. Cœur « en goutte », mais de volume normal.

La formule sanguine révèle un pourcentage d'éosinophiles de 7 %; la recherche des B. K. dans les crachats est négative.

Par ailleurs, l'état général n'est pas très satisfaisant, le malade étant amaigri et, de surcroît, neurasthénique; cependant, il est apyrétique.

Le traitement par les Aérosols hyposulfités-atropinés est

entrepris et le volume des crachats varie de 50 cm^3 à 100 cm^3. Un épisode fébrile détermine une recrudescence de l'expectoration (150 cm^3) pendant deux jours. L'adjonction de pénicilline aux Aérosols fait tout rentrer dans l'ordre. Le malade ne constate pas une réduction appréciable du nombre habituel de ses crachats mais il expectore plus facilement. D'autre part, la gêne respiratoire s'est considérablement atténuée, bien que des accès d'oppression se reproduisent de temps à autre ; les accès d'asthme vrai sont rares.

L'étude du fonctionnement pulmonaire, pratiquée le 18-10-47, donne les résultats suivants :

Capacité vitale : 2l,850 ; air courant : 0l,6.

Débit/minute : 12 l. ; rythme respir. : 20 mouv./minute.

Air alvéolaire : CO_2 : 6,5 % — 47 mm. Hg.

O_2 : 11,2 % — 81 mm. Hg.

Epreuve de fatigue :

2l,5 — 2l. — 2l,7 — 2l,7 — 2l,7 — 2l,45 — 2l,6 — 2l,4 — 2l,2 — 2l,850.

(Le malade a été gêné par la toux pendant les trois avant-dernières épreuves).

BES. Gustave - 58 ans

Bronchite chronique et sclérose pulmonaire.

Entré à l'hôpital le 1-10-47.

Présente, depuis de longues années, des bronchites répétées et un état de dyspnée chronique, sur lequel sont venus se greffer, depuis 5 ans, des accès paroxystiques.

Antécédents paludéens. L'épouse est décédée de tuberculose pulmonaire en 1934.

Toux quinteuse, survenant principalement le matin au réveil, par accès de durée variable. L'expectoration est mousseuse avec éléments muco-purulents ; la dyspnée est permanente, les paroxysmes se manifestant surtout à l'occasion des efforts de toux. Le malade se plaint d'un point de côté dans la région omovertébrale gauche ; par ailleurs, tachycardie d'effort.

Le malade est pâle, fatigué, amaigri.

A l'examen clinique, respiration du type supérieur; le thorax se dilate assez largement. Bonne sonorité d'ensemble, sauf dans la région omovertébrale gauche, où il existe de la submatité. Respiration soufflante, au niveau du sommet droit. Le M. V. est aboli à gauche, en arrière, diminué dans le reste des champs pulmonaires; râles diffus de bronchite surtout après la toux; craquements dans la région omovertébrale gauche. Les bruits du cœur sont assourdis, surtout à la pointe; ébauche de galop; gros foie sensible, débordant le rebord costal de trois travers de doigt; pas d'œdème des membres inférieurs, T. A. : 15-9, pouls à 80.

A l'examen radiologique, épaississement des travées hilaires; augmentation diffuse de la trame des deux côtés; opacité non homogène du sommet droit et de la zone sous-jacente; une image curieuse, arrondie, paraissant excavée et du diamètre d'une pièce de 1 franc, se projette au-dessous de l'extrémité interne de la clavicule; elle se mobilise avec les mouvements de déglutition. Après épreuves tomographiques, on conclut à un ganglion latéro-trachéal calcifié.

La bacilloscopie, le B. W. sont négatifs; la formule sanguine normale.

Le malade est soumis aux Aérosols hyposulfités atropinés le 12-10-47. Le volume des crachats est de 150 cm^3. Il diminue rapidement jusqu'à 90. cm^3. L'emploi simultané, pendant quelques jours, de benzoate de soude, amène une recrudescence (140 cm^3). Après l'interruption du médicament (l'administration des Aérosols étant poursuivie), l'expectoration ne cesse de décroître jusqu'à 40 cm^3 (17-11-47), volume auquel elle se maintient ensuite. Parallèlement, les quintes de toux s'atténuent et deviennent moins fréquentes; le malade est moins dyspnéique et respire plus librement; les crises paroxystiques ont disparu. Le pouls est à 60, mais la T. A. reste élevée (16-9). L'état général est amélioré.

Le 18-11-47, les épreuves fonctionnelles fournissent les chiffres suivants :

Capacité vitale : 3l. ; air courant : 0l,58.
Débit/minute : 4l,650 ; rythe respir. : 8 mouv./minute.

Air alvéolaire : CO_2 : 5,25 % — 38 mm. Hg.
O_2 : 13,8 % — 100 mm. Hg.

Epreuve de fatigue :
2l,8 — 2l,750 — 2l,9 — 2l,850 — 2l,8 — 2l,550 — 3l. — 2l,9 — 2l,9.

SUR. Eugène - 56 ans

Bronchite chronique et accès asthmatiformes.

Consulte, le 25-10-47, pour dyspnée à prédominance expiratoire et syndrome bronchique.

Paraît avoir présenté, depuis l'enfance, une certaine gêne respiratoire ; pendant la guerre de 1914-1918, des bronchites répétées ont accentué le symptôme. Ultérieurement, le malade a mené une vie active, malgré des périodes de dyspnée à l'effort. Au mois d'août 1947, a présenté brusquement une crise d'oppression intense qui a persisté quelques jours et s'est reproduite, depuis, par périodes de 2 à 3 jours, avec intervalles de repos de 4 à 5 jours.

Une fluxion de poitrine dans l'enfance.

Le malade tousse et expectore par crises, accompagnées de dyspnée. A l'examen clinique, on constate, seulement, des râles de bronchite. Les bruits du cœur sont normaux et bien frappés. Pouls à 70. Une radioscopie montre une transparence pulmonaire normale dans l'ensemble ; le sinus gauche est fixé ; aucune anomalie cardiaque ; cependant la mesure de la T. A. donne les chiffres de 16-12.

Bon état général, bacilloscopie négative ; la formule sanguine révèle 10 % d'éosinophiles.

Le malade est soumis aux Aérosols atropinés-hyposulfités, à titre externe : 21 séances ; il compte ses crachats. A la fin du traitement, amélioration notable ; le malade ne tousse et ne crache plus ou très peu ; l'expectoration est plus faible

quand elle se produit; la dyspnée a disparu et ne se manifeste même plus, après les efforts de toux.

L'état général est satisfaisant: T. A.: 14-10.

L'épreuve de fatigue donne, le 18-11-47, comme résultats:

2l,050 — 2l,050 — 2l,050 — 2l,050
2l,100 — 2l,050 — 2l,100 — 2l,100
2l,250 — 2l,250

VIG. André — 64 ans

Asthme et bronchite chronique datant de 40 ans.

Vient consulter le 20-10-47.

Les accès d'asthme sont apparus progressivement à l'occasion d'épisodes bronchitiques répétés; le malade présente trois accès par 24 heures dont un accès nocturne, particulièrement intense; d'autre part, il souffre d'oppression quasi permanente. Le pharynx est encombré de mucosités.

Antécédents familiaux asthmatiques.

Le thorax est globuleux; quelques râles bronchiques à l'auscultation; les poumons paraissent normaux, à la radioscopie; le cœur également; tension artérielle: 13-8, pouls: 70.

Etat général satisfaisant, la formule sanguine montre 4.600 leucocytes avec polynucléose dont 70 % de neutrophiles et 10 % d'éosinophiles; le pourcentage des mononucléaires est réduit (22 %).

Traité par Aérosols hyposulfités atropinés — 30 séances.

A la fin du traitement, modifications assez intéressantes; dégagement du nez et de la gorge; disparition de la gêne respiratoire et atténuation des crises d'asthme diurnes, l'accès nocturne étant peu modifié. Cependant, le malade vide plus facilement son thorax.

A l'examen fonctionnel respiratoire, on note:

Capacité vitale: 3l,100; air courant: 0l,500.

Débit/minute : 6l,500/m. ; rythme respir. : 12 mouv./min.

Air alvéolaire : CO_2 : 5,75 % — 41 mm. Hg.
O_2 : 14,75 % — 105 mm. Hg.

Epreuve de fatigue :

2l,85 — 2l,65 — 3l,05 — 2l,950 — 2l,650 — 2l,500 — 2l,900 — 3l,100 — 3 l. — 3l,100.

CONCLUSION

Au terme de cette étude, un certain nombre d'enseignements paraissent se dégager de la confrontation des résultats cliniques avec les données essentielles précédemment envisagées.

Dans les quelques cas personnels, ici rapportés, où la pénicilline a été utilisée, en Aérosols, à l'occasion d'un épisode infectieux aigu venant exagérer les symptômes fonctionnels et, particulièrement, l'expectoration, ceux-ci sont, très rapidement, revenus, sinon à la normale, du moins à leur état primitif. De même, la poussée fébrile concomitante, habituelle, a cédé sans difficulté. Ce double résultat nous montre l'action locale de la pénicilline et sa pénétration rapide dans la circulation générale, par voie d'Aérosols.

L'action associée de l'Atropine et de l'Hyposulfite présente des modalités différentes, suivant qu'il s'agit de l'arbre bronchique ou du parenchyme pulmonaire.

Au niveau des bronches, la diminution des sécrétions et l'amélioration de la toux peuvent évidemment être attribuées à l'atropine, inhibant l'excitation des terminaisons sécrétoires et sensibles du pneumogastrique, dans la paroi même, puisque aussi bien, les doses employées sont trop faibles pour qu'il

soit possible d'admettre une action par voie sanguine. Toutefois, la petitesse de la dose employée paraît incompatible avec la durée de l'amélioration observée, celle-ci persistant, dans la journée, après l'administration de l'Aérosol et, pour certains sujets, s'étant maintenue pendant de nombreuses semaines, après la fin du traitement. D'autre part, nous l'avons vu, les cellules caliciformes échappent à l'action nerveuse et, cependant, le mucus qu'elles sécrètent diminue, dans le cas où le volume de l'expectoration s'est peu modifié, celle-ci étant devenue, en échange, plus fluide.

Il nous paraît donc logique d'admettre que ces résultats durables ont une cause plus profonde tenant, essentiellement, dans l'amélioration de la trophicité cellulaire, sous l'action de l'hyposulfite de soude qui agirait, en quelque sorte, à la façon des composés soufrés des eaux thermales et dont nous avons vu le rôle important qu'il jouait, mieux que tout autre corps soufré, dans la recharge en soufre des cellules.

Au niveau du parenchyme pulmonaire, l'atteinte scléreuse, qu'elle s'exprime par une limitation dans l'extensibilité des axes de tension ou qu'elle ait pour effet, au contraire, d'empêcher une suffisante rétraction expiratoire des alvéoles, aboutit, nous l'avons dit, à un même résultat, la dyspnée. Cette dyspnée est faite, en réalité, de deux éléments: un élément subjectif, l'oppression qui traduit, pour le malade, la résistance opposée par le tissu pulmonaire soit à l'extension soit à la rétraction de la cage thoracique, le travail des muscles respiratoires se trou-

vant accru; un élément objectif, l'accélération habituelle du rythme respiratoire, indirectement lié à l'insuffisante dilution de l'air alvéolaire, consécutive à la diminution du jeu des cavités aériennes mais dont il convient peut-être de rechercher la cause première dans la trame pulmonaire elle-même.

Sous l'influence combinée de l'atropine et de l'hyposulfite on voit cette dyspnée s'améliorer généralement et, même lorsque le rythme respiratoire n'est pas sensiblement ralenti, le malade accuse une sensation de mieux-être qui tient à la disparition souvent complète de l'oppression et de l'angoisse qu'elle suscite. Ceci, joint aux résultats des épreuves spirométriques de fatigue, pratiquées après traitement, dans quelques cas, paraît témoigner, avant tout, d'une amélioration de l'élasticité pulmonaire, les épreuves volumétriques et les résultats des analyses gazeuses, parfois moins concluants, ne constituant pas, à notre avis, une preuve du contraire mais paraissant témoigner, plutôt, d'une réadaptation encore imparfaite.

Le rôle de l'atropine dans cette amélioration nous semble, là encore, tout relatif. Si l'on peut admettre, en effet, dans le cas d'un facteur spasmodique surajouté des conduits bronchiques et comme pour l'aleudrine expérimentée par DAUTREBANDE, que son action vaso-dilatatrice permet une meilleure utilisation de l'air inspiré et diminue la résistance de ces conduits, double facteur d'amélioration respiratoire; si l'on peut, aussi, accepter l'hypothèse d'une action sédative des terminaisons sensibles du pneumogas-

trique pulmonaire, comme au niveau des bronches, nous sommes amenés à faire les mêmes réserves qu'à propos de celles-ci.

Et, de fait, comme dans l'action bronchique, la persistance, souvent notable, de l'amélioration, bien après la fin du traitement, plaide en faveur d'une action intime et du même ordre de l'hyposulfite de soude, réalisant au niveau du stroma conjonctif du poumon, dont les fibres élastiques sont riches en soufre, ne l'oublions pas, ce que la thiosinamine permet d'obtenir, ainsi que nous l'avons dit, dans les tissus cicatriciels. Et sans doute faut-il admettre, en outre, l'intervention des petites cellules à noyau de la paroi alvéolaire dont les propriétés phagocytaires et fermentatives s'exerceraient, utilement, dans ce processus de lyse et de réorganisation structurale. Enfin, il n'est pas exclu que l'hyposulfite, en régularisant le métabolisme, nécessairement troublé, de ces cellules et en diminuant, de ce fait, la sécrétion du film alvéolaire, modifie, dans un sens favorable, les coefficients de diffusion alvéolaire de l'oxygène et du gaz carbonique.

Ainsi l'action combinée des Aérosols pénicillinés et atropinés-hyposulfités nous permet d'agir, efficacement, sur les manifestations principales des bronchites chroniques, de la sclérose et de l'emphysème pulmonaires, les premiers venant à bout très vite des complications infectieuses, toujours à craindre, les seconds réalisant, grâce à l'atropine, une médication rapide de l'hypersécrétion et, surtout, grâce au rôle intra-cellulaire de l'hyposulfite, une thérapeutique de

base du dysfonctionnement bronchique et des dystrophies du parenchyme pulmonaire. Cette dernière action s'apparente, elle aussi, à celle des eaux thermales sulfureuses dont elle réalise un équivalent précieux, utilisable au domicile même des malades et, probablement, d'effet supérieur.

Vu :
Le Doyen de la Faculté,
Léon Binet.

Vu :
Le Président de Thèse,
Léon Binet.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. Sarrailh.

BIBLIOGRAPHIE

Ameuille (P.). — Recherches sur l'Anatomopathologie de l'Emphysème pulmonaire. *Thèse,* Paris, 1908, N° 3.

Ameuille (P.). — Exsudation alvéolaire et excrétion bronchique. *Paris-Médical,* 1er mars 1947.

Ameuille (P.), Lemoine (J.-M.). — Bronchites chroniques. Soc. Méd. Paris, séance du 11 mars 1938. *Paris-Médical,* 1946.

Biancani (E. et H.), Delaville (G. et M.). — Les Aérosols. Expansion Scientifique Française, 1946. (In-12).

Binet (L.). — Le glutathion. *Presse Médicale,* N° 19, 7 mars 1928, p. 293.

Binet (L.). — Rôle du soufre dans la vie des tissus. IVe Conf. intern. de Thérapeutique, 12 oct. 1938.

Binet (L.), Arnaudet (A.). — Variations quantitatives du glutathion réduit dans le foie, suivant diverses conditions expérimentales. *C. R. Soc. Biol.,* T. CVIII, 1931, p. 1117.

Binet (L.), Mlle Bochet (M.). — Etudes sur l'absorption par les voies respiratoires des solutions médicamenteuses, administrées en fines pulvérisations. Extraits des *Bull. et mémoires de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris* (séance du 7 mars 1941, Nos 7, 8).

BINET (L.), Mlle BOCHET (M.), BOUR (H.). — Introduction physiopathologique à l'étude des Aérosols. *La Médecine,* 28e année, N° 1 (1947).

BINET (L.), MAGROU. — Hyposulfite de soude et croissance. *C. R. Acad. des Sciences,* 1931.

BINET (L.), MICHEL (J.). — Essais expérimentaux sur l'hyposulfite de soude. Un sérum physiologique hyposulfité. *Nutrition,* N° 1, 1934.

BINET (L.), VERNE (J.), ARNAUDET (A.). — Les substances à fonction sulhydrile, dans la peau et le foie. (Variations provoquées). Extraits des *Bull. et Mém. de la Soc. médicale des Hôp. de Paris* (séance du 12 février 1932, N° 6).

BLANCHETIÈRE (A.). — Le soufre protéique. Le glutathion. Le philothion. *Progrès Médical,* 13 nov. 1926, p. 1713.

BLANCHETIÈRE (A.), BINET (L.). — Sur la teneur en glutathion des différents organes du chien. *C. R. Soc. biol.,* T. XCIV, 1926, pp. 494 et 1227.

BLANCHETIÈRE (A.), BINET (L.), MELON (L.). — Le glutathion réduit du sang ; ses relations avec la fonction respiratoire. *C. R. Soc. Biol.,* T. XCVII, 1927, p. 1049.

BRUÈRE (P.). — Aérosols. Historique sommaire et plan d'utilisation. *Thèse,* Paris, 1946.

BRUGNE (J.), DUROLLET (P. A.). — Les Aérosols à Luchon. Journées Thérapeutiques de Paris, 18 et 19 oct. 1946, in : *La Presse Médicale,* N° 60, 7 déc. 1946, p. 818.

CAFFIER (P.). — Die embryonale menschenlunge im Explant. *Arc. f. Z.,* 1931, Bd. 10.

CARLETON (H. M.). — Growth phagocytes and other phenomena in tissue cultures of fœtal and adult. *Phil.*

Trans. of the Royal Society of London, T. CCXII, mars 1925, pp. 365 et 395.

Champy (Ch.), Binet (L.). — Sur les cultures de poumon in vitro. *C. R. Soc. Biol.,* T. XCIV, mai 1926, p. 1133.

Champy (Ch.), Binet (L.). — Etude physiologique de la cellule alvéolaire. XII[e] Congrès intern. de la Physiologie, Stockholm, 2-6 août 1926.

Dautrebande (L.). — Aérosols médicamenteux. Vigot, 1946.

Delore (P.). — Recherches sur la teneur en glutathion réduit des tissus animaux, au cours de la tuberculose et de diverses intoxications. *Bull. de la Soc. de Chimie biol.,* T. IX, 1927, p. 1070.

Dumarest (F.). — Etiologie de l'emphysème. *Revue de phtisiologie,* janv.-fév. 1943, T. VII, N[os] 1-2.

Dutech (G.). — Les Aérosols sulfurés à Luchon. *Paris Médical,* N° 9, mars 1947, p. 89; *Gazette des Hôpitaux,* avril 1947, N° 7, p. 235.

Fauré-Frémiet (E.), Dragoiu (F.). — Caractères microchimiques d'un composé sulfuré dans la cellule épithéliale granuleuse du poumon. *C. R. Soc. Biol.,* T. LXXXIX, 1923, p. 304.

Flurin (H.). — Pouvoir catalytique du soufre. *Progrès Médical,* 13 nov. 1926.

Flurin (H.), Armengard (M.). — Larynx et soufre thermal. *Soc. Méd. de Paris,* 11 mars 1938.

Flurin (H.), Mathieu de Fossey. — Le soufre hépatique et la sulfo-conjugaison. *Nutrition,* T. VII, N° 3, 1937.

Giroud (A.). — Les substances à fonction sulfhydrile dans le protoplasma. *Protoplasma,* T. XII, N° 1, 1931.

GIROUD (A.), BULLIARD (H.). — La Kératinisation de l'épiderme et des phanères. Genèse des substances soufrées de la kératine. *Arc. de morphol. gén. et emp.,* T. XXIX, 1930.

GRANEL (F.). — Recherches sur les cellules à graisse des cavités alvéolaires du poumon. *C. R. Soc. Biol.,* T. LXXXII, 1919, p. 1329.

GRANEL (F.). — Vacuome de la cellule granuleuse du poumon. *Association des Anatomistes,* Paris 1921, p. 251.

HAMMETT. — Le principal stimulus chimique de la croissance par multiplication cellulaire. *Protoplasma,* T. VII, 1929, p. 297.

HERBRETEAU (G.). — Aérosols médicamenteux, en pathologie pulmonaire, tuberculose exceptée. Techniques; indications; résultats. *Thèse,* Paris, 1947, N° 6.

HUGUENIN (R.), FOULON (P.), DELARUE (J.). — Le revêtement de l'alvéole pulmonaire. Ses destinées pathologiques. *Annales d'Anat. patholog. et d'Anat. médico-chirurgicale,* T. VI, 1929, p. 775.

HUGUENIN (R.), FOULON (P.), DELARUE (J.). — Recherches expérimentales sur les réactions pathologiques initiales de l'alvéole pulmonaire. *Ann. d'Anat. pathol. et d'Anat. méd. chir.,* T. VI, 1929, p. 1181.

JAULMES (Ch.). — La cellule pulmonaire. Son histophysiologie normale et pathologique. *Thèse,* Lyon, 1924.

JOYET-LAVERGNE (P.). — Glutathion et Chondriome. *Protoplasma,* N° 6, fév. 1929, p. 84.

JUSTIN-BEZANÇON, DEBRAY (Ch.). — Les aérosols en thérapeutique hydro-minérale et climatique. Journées thérapeutiques de Paris, 18 et 19 oct. 1946, in *La Presse Médicale,* N° 60, 7 déc. 1946, p. 817.

KOUCHNER (G.). — Le rôle biologique de l'Hyposulfite de Soude. *Thèse* Paris, 1939.

LANG (F. J.). — Neber Gewelskulturen der Lunge. *Arch. f. Zellforsch.*, 1926, Bd. 10.

LANGERON. — Emphysème. *Encyc. médico-chir.*, p. 6016.

LAUNAY. — Bronchites. *Encycl. médico-chir.*, p. 6001.

LECLOUX (J.). — A propos des cellules cadmiophiles du poumon. *C. R. Soc. Biol.*, T. XCII, 1928, p. 943.

LEPLAT (R. F.). — Le glutathion. *Journal de Pharm. et de Chimie*, 1927, p. 219.

LENÈGRE (J.), PALEY (P. Y.). — Soc. méd. des Hôpitaux, 23 mars 1946.

LŒPER (M.), BORY (L.). — Le soufre en biologie et en thérapeutique, 1932.

MAGNE (H.), MAYER (A.), PLANTEFOL (E.). — Recherches sur les actions réflexes produites par l'irritation des voies respiratoires. *Annales de physiol. et de physico-chimie biol.*, T. I, 1925, p. 394.

MAYER (A.). — Mode d'action des gaz de combat, utilisés au cours de la guerre. *C. R. Acad. des Sciences*, T. CLXX, 1920, p. 1073.

POLICARD. — Le poumon. Structure et mécanismes à l'état normal et pathologique. Masson, 1938.

POUTEAU (S.). — Aérosols médicamenteux. *Thèse* Paris, 1942, N° 211.

RAYBAUD (A.). — Scléroses pulmonaires. *Encycl. médico-chir.*, p. 6017, A. B. C.

RIST (E.), AMEUILLE (P.), LEMOINE (J. M.). — Bronchites segmentaires. *Presse Médicale*, 1947.

Salles (P.), Molinery (P.). — Premiers résultats de l'aérosolthérapie à Luchon. Journées thérapeutiques de Paris, 18 et 19 oct. 1946, in *La Presse Médicale,* N° 60, 7 déc. 1946, p. 818.

Thiers (H.), Vignon (L.). — Les aérosols aux sulfamides ou à l'eau de La Roche-Posay, en dermatologie. *Annales de Dermat. et Syph.,* N° 78, juillet-août 1944, p. 227.

Tiffeneau (R.). — L'emploi des Aérosols en thérapeutique thermale. *Paris Médical,* N° 20, 30 mai 1943, p. 137; in *Fiches médicales Namain,* N° 69, 6 août 1943.

Verne (J.). — Observations sur l'épithélium pulmonaire de l'embryon de poulet et du poussin, dans les cultures in vitro. *C. R. de l'Ass. des Anatomistes,* 1932, p. 564.

Wenslaw (Ad.). — Untersuchungen über die Vitalfärbung an Froschlungen. *Zeitschrift für Zellen und Gewebelehre,* I. Bd., 562, 1924.

Wenslaw (Ad.). — Recherches sur les cellules nucléées de l'épithélium pulmonaire des mammifères. *C. R. de la Soc. de Biologie,* T. XCV, 1926, pp. 700, 1430; T. XCVII, 1927, p. 970; T. CIII, 1930, p. 809.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 7

Architecture et histophysiologie broncho-pulmonaires .. 10

Arbre bronchique. — Acini 10
Alvéoles pulmonaires. — Parois alvéolaires 15
Stroma du poumon 18

Distribution du tissu conjonctif dans le poumon 18
Système de tension des lobes 20
Tissu conjonctif des lobules pulmonaires 23

Bronchites chroniques 25

Sclérose pulmonaire. — Emphysème 32

Aérosols 40

Aérosols pénicillinés et atropinés 44
Aérosols et produits soufrés 45
Aérosols et hyposulfite de soude 51

Technique des Aérosols 55

Brouillards médicamenteux. — Nébulisation 55
Appareils de distribution 57
Quantités et concentration. — Conduite du traitement 58

Observations 60

CONCLUSION 71

BIBLIOGRAPHIE 76

Dépôt légal : II/1948 - N° 78